vol. II

TRATAT DE FIZIOPATOLOGIE

sub redacția
prof. dr. doc.
Marcel Saragea

EDITURA
ACADEMIEI
REPUBLICII
SOCIALISTE
ROMÂNIA

162

„UN TRATAT FUNDAMENTAL"

...„Lucrarea, prin caracterul ei sintetic și referențial, își propune, între altele, să remodeleze gîndirea medicului, „înțelegerea infrastructurii biologice a practicii medicale", din perspectiva faptului că „organismul viu a fost conceput ca un complex molecular ce reunește mai multe trepte de organizare și mai multe sisteme de integrare, iar funcția a fost privită ca un transfer de informație condiționat de structurile moleculare preexistente".

„Informația" din 17 august 1985

„Desigur, tratate care să includă fiziologie și fiziopatologie au mai apărut în literatura medicală românească. Fiecare din ele însă se referă la fiziologia și fiziopatologia cîte unui organ sau sistem funcțional. Marele merit al acestui Tratat constă în faptul că definește rolul și locul fiziopatologiei în constelația celorlalte discipline medicale, considerînd-o ca punte de legătură între disciplinele funcțional-biochimice, fiziologice, biologice etc. și disciplinele clinice, indiferent de profil.

...În concepția profesorului M. Saragea, fiziopatologia nu este nici fiziologie normală, nici fiziopatologie clinică. Cu fiziopatologia clinică, adică a fiecărei entități morbide în parte, se ocupă clinicile de specialitate. În sensul actual, fiziopatologia bazată pe fiziologie normală, biochimie, genetică etc. trebuie să confere medicului și studentului în medicină fundamentul care să le permită înțelegerea mecanismelor fiecărei entități morbide concrete".

I. P.
„Magazinul" din 7 septembrie 1985

„Lucrarea pe care o prezentăm se caracterizează prin densitatea informației pe care o conține și prin originalitatea concepției de ansamblu...

Lucrarea apărută sub redacția prof. M. Saragea reprezintă nu numai o excelentă sursă de informație, dar și incitare către o gîndire fiziopatologică modernă".

Prof. dr. Vlad VOICULESCU
„Muncitorul sanitar" din 14 ianuarie 1986

Scanned with OKEN Scanner

AUTORI

CHIMION DAN, medic primar, specialitatea laborator clinic

OBRAȘCU CORNELIU, medic primar, explorări funcționale, doctor în științe medicale

PEREȚIANU DAN, medic principal, specialitatea endocrinologie

SARAGEA MARCEL, profesor, dr. doc., specialitatea fiziopatologie

URSU IOAN HOREA, medic principal, specialitatea endocrinologie

Scanned with OKEN Scanner

TRATAT DE FIZIOPATOLOGIE

vol. II

sub redacţia

prof. dr. doc. M. SARAGEA

Scanned with OKEN Scanner

TREATISE OF PATHOPHYSIOLOGY

vol. II

ТРАКТАТ ФИЗИОПАТОЛОГИИ

ТОМ II

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
79717 Bucureşti, Calea Victoriei 125

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

ÎN LOC DE PREFAȚĂ (*M. Saragea*) 19

SECȚIUNEA IV. IMUNITATEA CA SISTEM

CAPITOLUL 16. **Istoric. Progresul ideilor în imunologie** (*D. Pereţianu, M. Saragea*) 23

CAPITOLUL 17. **Generalităţi, controverse** (*D. Pereţianu, M. Saragea*) 30

I. Funcţionalitatea sistemului imun 30
Etapa de intrare sau aferentă 31 ◇ Etapa centrală, de integrare 32 ◇ Etapa de ieşire sau eferentă 35 . . . . . .

II. Ontogenia celulelor sistemului imun 43

III. Reglarea funcţionalităţii sistemului imun. 44

Controverse 47

CAPITOLUL 18. **Substratul morfologic al sistemului imun** (*M. Saragea, D. Pereţianu, D. Chimion*) 56

I. Tipurile celulare care participă la elaborarea reacţiilor imune 56

A. Celulele care aparţin sistemului limfoid 56
Limfocitul mic 56 (Limfocitul B 57 ◇ Limfocitul T 57 ◇ Celula K 60 ◇ Celula NK 61) ◇ Limfoblastul 66 ◇ Plasmocitul 66

B. Celulele care aparţin sistemului fagocitar mononuclear . . 66
Fagocitul mononuclear în stare de repaus 67 ◇ Fagocitul mononuclear „activat" 67 ◇ Macrofagul 67 ◇ Celulele dendritice 68

C. Polimorfonuclearele 68
Granulocitul (polimorfonuclearul) neutrofil 68 ◇ Mastocitul şi granulocitul bazofil 69 ◇ Granulocitul eozinofil 70

D. Celulele reticulare 70

II. Sectoarele morfofuncţionale ale limfonului 70

1. Măduva osoasă 71
2. Timusul 71
3. Ganglionii limfatici 74
4. Splina 75
5. Ţesutul limfoid asociat tractului digestiv 75
6. Compartimentul circulant 75

III. Circulaţia limfocitelor 75

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19. Ontogenia celulelor sistemului imun (*D. Pereţianu, M. Saragea*) . . . 78

I. Fiziologie 78

A. Evoluţia funcţională 78
Etapa antigenindependentă 78 ✧ Etapa antigendependentă 78

B. Evoluţia morfologică 80
Celula-sușă 80 ✧ Celulele progenitoare 80 ✧ Celulele diferenţiate 81 ✧ Celulele imunologic competente 81

C. Factorii implicaţi în ontogenia sistemului imun 82

1. Factorii extracelulari 82
Factorii de microenvironment 82 (Timusul 83 ✧ Bursa lui Fabricius 85) ✧ Factorii umorali 85 (Timozina 86 ✧ Timopoetina 87)
Factorul umoral timic 88 ✧ Interleukina-3 89 ✧ Bursina 90

2. Factorii intracelulari 90

D. Lineajul celulelor sistemului imun 93
Problema achiziţiei receptorului pentru antigen 94

1. Lineajul celulelor timodependente 95
2. Lineajul celulelor bursodependente 99
3. Lineaiul celulelor mielocitare 108

II. Fiziopatologie. Tulburări ale ontogeniei 108
Cauzele afectărilor primare 109 ✧ Deficitele dobîndite 109

A. Tulburarea factorilor care participă la procesul de ontogenie a celulelor SI 109

1. Tulburări ale factorilor extracelulari 110
Tulburări ale factorilor de microenvironment 110 ✧ Modificări ale liniei bursodependente 110 ✧ Tulburările la nivelul timusului 110 ✧ Modificarea factorilor extracelulari circulanţi 111
2. Modificări ale factorilor intracelulari 111

B. Consecinţele clinice ale tulburării maturării asupra funcţionalităţii sistemului imun 112

1. Deficitele imune clasice 113
2. Lipsa de diferenţiere, cu păstrarea proprietăţilor proliferative normale 116
Alterările celulelor limfocitare B 118 ✧ (Gamapatiile cantitative 118 ✧ Gamapatiile calitative 120) ✧ Alterările limfocitelor T 121 ✧ Proliferările celulelor mielocitare 121

Concluzii 121

CAPITOLUL 20. Funcţionalitatea fluxului informaţional antigenic în cadrul sistemului imun 123

I. Fiziologie (*D. Pereţianu, M. Saragea*) 123

A. Etapa de intrare sau aferentă (etapa I) 123

1. Pătrunderea antigenului în cadrul sferei de acţiune a sistemului imun 124

a. Imunogenitatea 125
Calitatea de informaţie antigenică 125 ✧ Mărimea

moleculei 126 ◇ Natura chimică a moleculei 126 ◇ Domeniile structural-funcționale ale antigenului 127 ◇ Reactivitatea imună a organismului 129 ◇ Modalitatea antigenului de a intra în mediul intern, de a se integra rețelei imune 131 ◇ Capacitatea de metabolizare la nivelul macrofagului 132

b. Specificitatea 132

2. Preluarea și procesarea antigenului de către celule prezentatoare de antigen 134
Procesul de legare a antigenului de membrana celulei APC 135 ◇ Procesul de „capping" 136 ◇ Preluarea antigenului 136 ◇ Procesarea antigenului 136 ◇ Eliberarea de monokine 136

3. Prezentarea antigenului 139

B. Etapa centrală, integrativă (etapa II) 141

1. Recepționarea informației antigene transmisă de la APC la celulele reglatoare 143
Semnalul specific 143 ◇ Semnalul nespecific 145

2. Creșterea sintezei de DNA și proliferarea clonală 145
Transformarea blastică 146

3. Activarea funcțională a celulelor reglatoare 148
Linia helper 148 ◇ Linia supresor 152 ◇ Sistemul celulelor amplificatoare 155 ◇ Sistemul celulelor contrasupresoare 155

C. Etapa de ieșire sau eferentă (etapa III) 156

1. Subetapa specifică 157

a. Faza de activare a celulelor efectoare 157
Pentru celulele bursodependente (B) 157 ◇ Primul semnal (Ag) 157 ◇ Al doilea semnal (BCGF) 160 ◇ Al treilea semnal (BCDF) 161 ◇ Celula plasmocitară. Factorul terminal 162 ◇ Formarea celulelor cu/de memorie 162 ◇ Pentru celulele timodependente (T) Primul semnal 163 ◇ Al doilea semnal 163

b. Faza funcțională pentru celulele efectoare 163
Imunoglobulinele (*M. Saragea, D. Chimion, D. Pereţianu*) 163 ◇ Biochimia imunoglobulinelor 163 ◇ Biochimia funcțională a Ig 168
Clasele de imunoglobuline 170 (IgG 171 ◇ IgM 171 ◇ IgA 174 ◇ IgD 174 ◇ IgE 175)
Biosinteza imunoglobulinelor 175
Catabolismul imunoglobulinelor. 176
Funcția celulelor B. Funcția imunoglobulinelor 176 ◇ Funcția regiunii Fab 176 ◇ Consecința biochimică 177 ◇ Consecințele biologice 179 ◇ Funcția regiunii Fc 180 ◇ Funcția efectoare celulară specifică 182 ◇ Citotoxicitatea 182 ◇ Limfocitul implicat prin eliberarea de limfokine în reacțiile imune tardive 184

2. Subetapa nespecifică 185

a. Faza moleculară. Complementul (*M. Saragea, D. Chimion, D. Pereţianu*) 187

b. Faza celulară. Fagocitoza 192
Chemotaxia 193
Stadiul senzorial 193 ✧ Stadiul de transductor 193 ✧ Stadiul efector 195
Diapedeza și motilitatea 195
Fagocitoza 195
Subetapa de legare 195 ✧ Subetapa de ingestie 198 ✧ Subetapa de digestie 198

II. Fiziopatologie *(M. Saragea, D. Perețianu)* 203
A. Fiziopatologia etapei I 205
1. Defecte la nivelul transmiterii informației antigenice de la APC macrofag (MØ) la celulele reglatoare (în mod special la limfocitele T_H) 205
a. Defecte în exprimarea genelor MHC la nivelul membranei 205
b. Internalizarea neadecvată a glicoproteinelor MHC . 205
c. Imposibilitatea de cuplare a Ag de MHC 205
2. Defecte ale mediatorilor fazei I (II.-1) 205
Absența IL-1. 205 ✧ Excesul II.-1 205
B. Fiziopatologia etapei II 206
1. Tulburări la nivelul recepționării informației antigenice de către celula T (reglatoare) 206
a. Defecte ale receptorului pentru Ag (Ti) 206
b. Defecte ale receptorului pentru MHC 207
2. Tulburări la nivelul eliberării de limfokine și factori de supresie 208
a. Eliberarea de limfokine 208
Tulburări ale OAF 208 ✧ Deficitul de IL-2 208 ✧ Tulburările ciclului autocrin al IL-2 209
Tulburări ale interferonului 209 ✧ Deficitul de NIF-T 209
b. Tulburări ale factorilor de supresie 210
C. Fiziopatologia etapei III 210
Fiziopatologia subetapei III specifică 210
I. Tulburări legate de liganzii imuni sintetizați de celulele B(Ig) 216
A. Tulburări (leziuni) apărute prin relații Id — antiId 216
1. Boli condiționate de legarea Ag de o Ig, la rîndul ei legată sau aparținînd unei celule 216
a. Tulburări datorate afectării sistemului Ac — cAMP. 216
Tulburări prin degranularea unor celule ce conțin factori cu funcții diverse — Reacția anafilactică. . 216
Componentele reacției 216 ✧ Reacția 220
Modele experimentale 224
Anafilaxia generală activă 224 ✧ Anafilaxia locală activă 225 ✧ Anafilaxia generală pasivă 225 ✧ Anafilaxia locală pasivă 225

Situații clinice 226
Anafilaxia indusă 226 ✧ Atopia 227
Forme clinice 229
Astmul bronșic 229 ✧ Rinita alergică 229 ✧ Boala fînului 229 ✧ Alergia alimentară 230
Tulburări prin nestimularea cAMP 230
b. Tulburări datorate afectării sistemului GC — cGMP 230
1. Boli condiționate de legarea Ig de un Ag aparținînd unei celule 231
a. Tulburări prin liză celulară 231
Componentele reacției 232 ✧ Reacția 232
Modele experimentale 232
Situații clinice 233
Afecțiunile celulelor circulante ale mediului intern 233 ✧ Afecțiuni nefrologice 235 ✧ Afecțiuni la nivelul pielii 235
b. Tulburări fără liză celulară 235
Componentele reacției 236 ✧ Reacția 236
Situații clinice 237
Miastenia gravis 237 ✧ Diabetul zaharat insulinodependent 237 ✧ Hipertiroidismul 237 ✧ Mixedemul idiopatic 237 ✧ Tiroidita Hashimoto 237 ✧ Astmul bronșic și rinita „alergică" 237 ✧ Anemia Biermer 237
B. Tulburări (leziuni) apărute prin complexe imune 238
Componentele reacției 239 ✧ Reacția 240
Tulburări produse de complexele imune generate locale 241
Modele experimentale — fenomenul Arthus 241
Situații clinice 243
Eritema nodosum leprosum 243 ✧ Purpura Schönlein-Henoch 243 ✧ Hipersensibilizarea din pneumonite 243 ✧ Boala fermierilor 243 ✧ Boala crescătorilor de păsări 243 ✧ Boala muncitorilor din plantațiile de trestie de zahăr 243
Tulburări produse de complexele imune generate sistemic 244
Modele experimentale — boala serului 244
Situații clinice 245
Poliartrita reumatoidă 245 ✧ Lupusul eritematos sistemic 245 ✧ Boli neoplazice 245 ✧ Boli infecțioase 246 ✧ Boli iatrogenice 246 ✧ Alte situații 246
II. Tulburări legate de liganzi imuni sintetizați sau prezenți pe celulele T 247
Componentele reacției 247 ✧ Reacția 248
A. Fiziopatologia leziunilor produse în sistemul T_D 248
Modele experimentale și situații clinice efectuate cu produse de Ag nonself 248
Calea sistemică (paracutanată) 249 ✧ Calea cutanată 252

Scanned with OKEN Scanner

B. Fiziopatologia leziunilor produse în sistemul T_C 255
C. Fiziopatologia celulelor NK 256
Fiziopatologia subetapei III nespecifică 256
1. Fiziopatologia complementului 256
Hiperfuncționalitatea complementului 256 ✧ Deficitele din complexul complementar 256
2. Fiziopatologia fagocitozei 258
Tulburările funcției chemotactice 258 ✧ Tulburări ale funcției de aderență și diapedeză 260 ✧ Tulburări de motilitate 261 ✧ Tulburările fagocitozei 261 ✧ Tulburările de recunoaștere 261 ✧ Tulburarea de ingestie 262 ✧ Tulburările fagocitozei propriu-zise 263

CAPITOLUL 21. **Reglarea funcționalității sistemului imun** (*D. Pereți anu, M. Saragea*) 264
I. Fiziologie 264
Eliminarea antigenului 264
Blocarea determinanților antigenici 265
Teoria balanței clonale 267
Teoria reglării secvențiale 269
Forme de toleranță imună 279
II. Fiziopatologie 281
A. Mecanismele unor boli imune 285
1. Afectarea etapei I 286
a. Modificări legate de reactivitatea încrucișată și neechilibrată față de anumite antigene nonself 286
b. Modificări legate de durata de acțiune neadecvată a antigenului 288
c. Expunerea către sistemul imun a unor antigene „sechestrate" 290
d. Achiziția unui epitop de tip „purtător" 292
e. Expunerea neadecvată a glicoproteinelor codificate în MHC 297
2. Modificări intrinseci ale celulelor din etapa II 298
a. Modificări ale celulelor supresoare 298
b. Modificări ale celulelor helper 300
c. Modificări ale reglării raportului T_S/T_H 301
d. Modificări ale funcției celulelor contrasupresoare . . 302
3. Modificări ale celulelor din etapa III 302
B. Aspecte clinice ale unor boli cu patogenie imună (*I. H. Ursu, D. Pereți anu, M. Saragea*) 303
1. Boli cu spectru larg de afectare 306
Lupusul eritematos sistemic 306 ✧ Poliartrita reumatoidă 306 ✧ Sclerodermia 309 ✧ Dermatomiozita 309 ✧ Periarterita nodoasă 309 ✧ Sindromul Sjögren 310 ✧ Sindromul Sharp 310

2. Boli cu spectru (aparent) îngust de afectare 310
Boli hematologice 310 ✧ Boli digestive 311 ✧ Boli neurologice 314 ✧ Boli endocrine 315 ✧ Boli pulmonare 319 ✧ Boli cardiovasculare 319 ✧ Boli dermatologice 321

C. Perspective diagnostice, prognostice și terapeutice ale utilizării relațiilor de tip Id — antiId 321

CAPITOLUL 22. **Modularea nonantigenică (endocrinometabolică) și interrelațiile imunoendocrine** (*D. Pereţianu, M. Saragea*) 325

I. Influențe ale hormonilor asupra funcționalității celulelor sistemului imun 330

II. Interrelații structurale între elementele SE și SI 330

A. Asemănări funcționale în mecanismul de legare a informației 331

B. Corelații legate de funcția de prezentare, de MHC 334
Receptorii hormonali conțin molecule MHC 334 ✧ Prezența unor gene nonimune în MHC 334 ✧ Corelații clinice în boli endocrine cu MHC 336

C. Corelații legate de sistemul de reglare imună (*D. Pereţianu, I. H. Ursu, M. Saragea*) 337
Modificări legate de balanța clonală 337 ✧ Modificări legate de reglarea secvențială 339
Concluzii privind imunitatea ca sistem 343

SECȚIUNEA V. MECANISME INTEGRATIVE DE ADAPTARE LA INFORMAȚIA ANTIGENICĂ

CAPITOLUL 23. **Introducere** (*M. Saragea, D. Pereţianu*) 347

I. Forme de conviețuire între specii. Raporturile dintre macro- și microorganisme 347
Simbioza 347 ✧ Comensalismul 348 ✧ Parazitismul 348

II. Definirea infecției și a bolii infecțioase 349

CAPITOLUL 24. **Nivelurile de organizare ale rezistenței față de agenții infecțioși** (*M. Saragea, D. Pereţianu*) 351

I. Nivelul mecanic de apărare a structurilor autologe 352

A. Barierele externe 353

1. Învelișul cutanat 354
2. Conjunctiva 356
3. Epiteliul căilor respiratorii 356
4. Mucoasa gastrică 359
5. Epiteliul intestinal 359
6. Epiteliul căilor urinare 361

B. Barierele interne 362

Scanned with OKEN Scanner

1. Membranele citoplasmatice 362
2. Modalităţile de comunicare prin membrană 363
a. Permeabilitatea propriu-zisă a membranelor 363
b. Fagocitoza şi pinocitoza 365
3. Barierele de organ 365
(histohematică 365 ✧ hematooftalmică 367 ✧ placentară 367)
4. Barierele de protecţie ale sistemului nervos central . . 368
(hematoencefalică 368 ✧ hematolichidiană 369 ✧ lichidoencefalică 369)

II. Nivelul enzimatic de apărare 370
A. Acţiuni în afara organismului şi intraluminal 371
Componenta enzimatică 371 ✧ Flora normală 372
B. Acţiuni la nivelul mediului intern şi intracelular 374
Fagocitoza 374 ✧ Substanţele cu acţiune antimicrobiană 374

III. Nivelul de ligand imun în apărare 377
Imunitatea naturală 378 ✧ Imunitatea artificială 378 ✧ Imunitatea dobîndită pasiv 378

CAPITOLUL 25. **Mijloace complexe, integrative, de apărare** (*M. Saragea, D. Pereţianu*) 379

I. Fiziopatologia inflamaţiei 379
A. Etiologie şi patogenie 379
1. Agenţi etiologici 379
2. Reactivitatea organismului 380
3. Patogenia inflamaţiei 381
B. Fiziopatologia generală a inflamaţiei 384
1. Mecanismul de declanşare 385
2. Faza efectoare 386
a. Subetapa moleculară 386
Activarea complementului 386 ✧ Sistemul de coagulare 388 ✧ Sistemul fibrinolitic 389 ✧ Factorul globulinic de permeabilitate 389 ✧ Sistemul kininelor plasmatice 389 ✧ Prostaglandinele 389 ✧ Leucotrienele 391
b. Subetapa celulară 391
Formarea exsudatului inflamator 391 ✧ Modificările calibrului vascular şi ale vitezei de circulaţie a sîngelui 391 ✧ Creşterea permeabilităţii vaselor mici 393 ✧ Chemotactismul 395 ✧ Constituirea exsudatului inflamator 397 ✧ Plasmexodia şi chemotactismul 397 ✧ Fenomenele metabolice 398 ✧ Fenomenele proliferative 399

c. Tipuri de inflamaţii 400
Forme evolutive de inflamaţie 400
Evoluţia spre cronicizare 401
Agenţii inflamatori cu proprietatea de a stimula în special sistemul efector timodependent 401 ◇ Autoantigenele 401 ◇ Complexele imune 402 ◇ Persistenţa stimulului inflamator şi fenomenul de autoîntreţinere 402
Evoluţia spre vindecare 403
Asanarea focarului inflamator 403 ◇ Vindecarea propriu-zisă 403
Forme anatomoclinice 404
Inflamaţii alterative 404 ◇ Inflamaţii exsudative 405 (seroasă 405 ◇ fibroasă 405 ◇ purulentă 405 ◇ hemoragică 406 ◇ cataralăl 406) Inflamaţii proliferative sau productive 406 ◇ Granulomul 407

II. Reacţia febrilă 409
A. Introducere 409
B. Etiologia reacţiei febrile 411
C. Evoluţia reacţiei febrile 414
Perioada de creştere a temperaturii 414 ◇ Perioada de stare 415 ◇ Perioada de scădere a temperaturii 416
D. Mecanismul reacţiei febrile 416
1. Factori declanşatori, semnalul pirogenic 417
2. Factori integratori 421
3. Factori efectori 424
E. Rolul febrei în sistemele de apărare ale organismului faţă de infecţii 425

III. Reacţia generală a organismului în relaţia macroorganism — microorganism. Factorii de risc pentru infecţii 426
1. Factorii de risc endogeni 427
Vîrsta 428 ◇ Sexul 429 ◇ Diferitele stări patologice 429 ◇ Rasa 430 ◇ Receptivitatea legată de un anumit organ sau ţesut 430
2. Factorii de risc exogeni 431
Alimentaţia neraţională 431 ◇ Clima şi variaţiile factorilor meteorologici 431 ◇ Condiţiile igienice şi socioculturale 433

CAPITOLUL 26. Forme ale relaţiilor macroorganism—microorganism (*M. Saragea, D. Pereţianu*) 434
I. Forme ale bolii infecţioase 434
A. Formele generale de manifestare a infecţiei 434
Purtător sănătos de germeni 434 ◇ Infecţia inaparentă asimptomatică 434 ◇ Infecţia latentă, ocultă 435 ◇ Boala infecţioasă 435

B. Etapele de evoluţie a bolii infecţioase 436
Perioada de incubaţie sau latentă 436 ✧ Perioada prodromală 436 ✧
Perioada de stare 436 ✧ Perioada de convalescenţă 436

C. Formele de infecţie în funcţie de raportul macroorganism — microorganism 437

1. Boala infecţioasă determinată de microorganisme patogene obligatorii 437

a. Boala infecţioasă bacteriană 438
Patogenitatea 438
Capacitatea de invazie sau virulenţa 439 ✧ Elaborarea de enzime 442 ✧ Toxigeneza 442 ✧ Capacitatea de a interfera cu metabolismul macroorganismului 446
Tipurile anatomoclinice de infecţii şi boli infecţioase bacteriene 446
Infecţii locale 446 ✧ Infecţia regională 447 ✧ Infecţii generale 447

b. Boala infecţioasă virală 449
Fazele procesului infecţios viral 449
Absorbţia şi fixarea 449 ✧ Penetraţia particulei virale în celulă 450 ✧ Faza de integrare 450 ✧ Eliberarea particulei virale 451 ✧ Suferinţa celulei 451
Forme ale procesului infecţios viral 452
Procesul infecţios aparent 452 ✧ Procesul infecţios inaparent 452
Reactivitatea imună antivirală 453

c. Boala infecţioasă parazitară 455

2. Boala infecţioasă determinată de microorganisme facultativ patogene 458
Distribuţia şi frecvenţa florei endogene 458 ✧ Efectele florei endogene simbiotice 460 ✧ Procesul infecţios endogen 461

II. Fiziopatologia transplantului — compatibilitatea imunologică 462

A. Structura antigenelor în procesul transplantării 463

1. Antigenele heterofile (universale) 464

2. Antigenele de grup 465

3. Antigenele individuale 468
Antigenele majore de histocompatibilitate 468 ✧ Antigenul (Ia) 468 ✧ Antigenele minore de histocompatibilitate 470 ✧ Antigenul SD 471

4. Antigenele specifice de specie 471

5. Antigenele cu specificitate de ţesut 471

B. Imunopatologia transplantului 472

1. Reacţii naturale în procesul de transplantare 473
Soarta unui transplant 473 ✧ (Reacţia gazdei contra grefei

474 ◇ Reacția grefei contra gazdei 475) ◇ Mecanismul de respingere a grefei 475

2. Reacții induse artificial în procesul de transplantare . . 476
Imunosupresia 476

Bibliografie (cap. 16—26) 477

SECȚIUNEA VI. ALTE MECANISME HOMEOSTATICE DE APĂRARE — ADAPTARE LA MEDIU

Introducere 493

CAPITOLUL 27. Analiza cibernetică a relațiilor dintre om și ambianță (*M. Saragea*) . . 494

I. Raportul dintre sistem și mediul ambiant 495

II. Poziția sistemului față de factorul timp 498

III. Coeficientul de complexitate a sistemului 500

IV. Natura dependenței dintre mărimile de ieșire și cele de intrare (Factorii de solicitare și de încărcare) 503

Bibliografie 504

CAPITOLUL 28. Fiziopatologia durerii (*M. Saragea*) 505

I. Generalități 505

II. Psihofiziologia durerii 507

A. Etapa perceptivă 509

B. Etapa psihică 509
Asimbolia la durere 511 ◇ Insensibilitatea la durere 511

III. Modularea durerii 511

A. Modularea ascendentă 512

1. Modularea extranevraxială 512

2. Modularea extra-intranevraxială 512

B. Modularea descendentă 514

1. Ariile din formațiunea reticulară a trunchiului cerebral 515

2. Substanța gri periapeductală și periventriculară 515

3. Releul de reprezentare talamică a durerii 516

4. Participarea corticală 516

IV. Suportul morfofuncțional al sistemului algic 517

A. Etapa de intrare 518

a. Stimulii algogeni 518

Scanned with OKEN Scanner

b. Recepția nociceptivă periferică 521
Insensibilitatea la stimulii algogeni 522
c. Fibrele aferente algoconductoare 523
1. Fibrele algoconductoare care vehiculează durerea radiculară 524
2. Fibrele algoconductoare care vehiculează durerea superficială 528
3. Fibrele algoconductoare care vehiculează durerea somestezică profundă 528
4. Fibrele algoconductoare care vehiculează durerea viscerală 530
Durerile abdominale 531 ✧ Durerea ischemică 533 ✧ Durerile parietale 536
5. Durerile prin leziuni ale nervilor periferici 536
Plexalgii 536 ✧ Durerile în membrul fantomă 536 ✧ Cauzalgia 537
B. Etapa de integrare. Morfofiziologia intranevraxială și a centrilor de codificare a impulsurilor algogene 538
a. Medierea durerii la nivel medular 538
1. Sisteme algoconductoare medulare 539
Tractul spinotalamic 539 ✧ Tractul spinotalamic medial 540 ✧ Formațiunea reticulară 540
2. Dureri medulare 540
b. Medierea durerii la nivelul trunchiului cerebral 540
c. Reprezentarea talamică a durerii 541
d. Participarea corticală în modularea durerii 541
V. Tipuri particulare de durere 542
A. Din punct de vedere simptomatic 542
a. Hiperalgezia 542
b. Hiperpatia 542
c. Anestezia dureroasă 543
B. Din punct de vedere terapeutic — durerile intratabile . . . 543
Forme de dureri rebele la tratament 544
a. Durerile zosteriene 544
b. Durerile prin deaferentare 545
C. Din punct de vedere topografic — sensibilitatea dureroasă a structurilor cefalice 546
a. Durerile superficiale (nevralgice sau faciale) 548
b. Durerile profunde (cefalalgiile) 550
Bibliografie 555

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 29. **Fiziopatologia antrenamentului** (*M. Saragea, C. Obrașcu*) 558

I. Adaptarea organismului la efort fizic 558

A. Mecanismele neuroumorale de reglare și integrare cardiovasculară și respiratorie la condițiile de efort fizic 560

1. Mecanisme nervoase 560

2. Mecanisme umorale 562

B. Asigurarea necesității de oxigen a țesuturilor în efort . . . 562

II. Aclimatizarea 564

III. Efectele antrenamentului la efort fizic 565

A. Efectele antrenamentului asupra cordului 566

B. Efectele antrenamentului asupra circulației periferice . . . 568

C. Efectele antrenamentului asupra ventilației pulmonare. . . 568

D. Efectele antrenamentului asupra aparatului locomotor . . 568

E. Efectele antrenamentului asupra sistemului nervos 569

IV. Bazele fiziopatologice ale recuperării bolnavilor cardiovasculari prin antrenament fizic 570

A. Mecanismele efectelor profilactice și curative ale antrenamentului fizic în bolile cardiovasculare 570

B. Recuperarea bolnavilor de cardiopatie ischemică 576

C. Recuperarea bolnavilor cu valvulopatii 579

D. Recuperarea bolnavilor de hipertensiune arterială 581

Bibliografie 584

CAPITOLUL 30. **Fiziopatologia oboselii** (*M. Saragea*) 586

I. Oboseala fizică 586

Oboseala în efortul static 586 ◇ Oboseala musculară fără acumulare de acid lactic 587 ◇ Oboseala cauzată de epuizarea rezervelor în condiții aerobe 588 ◇ Oboseala fizică și ritmul de furnizare a energiei 589

II. Oboseala neuropsihică 589

Indicatori ai solicitării 590 ◇ Factorii de instabilitate ai sistemului (patologici) 592

III. Oboseala auditivă 596

IV. Oboseala vizuală 599

V. Supraantrenamentul. 600

Bibliografie 601

INDICE DE TERMENI ȘI MATERIE 603

INV 109234

Scanned with OKEN Scanner

În loc de prefață

„Există două feluri de a împrăștia lumina : să fii *luminarea* sau să fii *oglinda* care o reflectă".

Edith Wharton

Imunologia, pentru a fi înțeleasă, nu de specialiști, ci de marea masă a biologilor, respectiv a studenților în biologie, a medicilor, respectiv a studenților în medicină, presupune, pe de o parte, un efort din partea cititorilor și, pe de altă parte, efort și curaj din partea autorilor : primii sînt obligați să renunțe la unele noțiuni care decenii de-a rîndul au fost „dogme" și să-și însușească altele dobîndite în ultimele două (maximum trei) decenii ; ultimii, să fie la curent cu noile achiziții și, împletindu-le cu cele clasice, rămase valabile, să aibă capacitatea de a le prezenta sub o formă integrată. Desigur, efortul nostru va fi zadarnic dacă cititorul nu va renunța la comoditatea pe care i-o conferă șabloanele transmise din generație în generație și dacă noi nu vom reuși, renunțînd la șabloanele valabile cu decenii în urmă, să integrăm noile achiziții (și nu puține la număr) în altele (nici acestea, puține la număr) moștenite „din străbuni". Pentru a realiza integrarea vor fi necesare fapte și iar fapte ; dar, în afară de fapte, vor mai fi necesare ipoteze și puncte de vedere personale, chiar speculații (confirmate sau poate infirmate de viitor). Este o profesiune de credință, nu lipsită de riscuri pe care ni le asumăm. Dovadă : acest volum.

M. SARAGEA

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA IV

Imunitatea ca sistem

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

Istoric*. Progresul ideilor în imunologie

„Adîncă este fîntîna *trecutului*. N-ar trebui spus oare că nici nu i se poate da de fund?"

Thomas Mann

Termenul de *imunitate* provine de la latinescul *imunus* = scăpat de, eliberat de (o boală). În etapa inițială, de cercetare a efectelor acțiunii microorganismelor asupra macroorganismelor, respectiv a bolilor infecțioase (a doua jumătate a sec. XIX), imunitatea era considerată ca o formă a capacității organismului de a se apăra împotriva îmbolnăvirilor (de a scăpa de boală). Desigur că, așa cum se întîmplă în orice disciplină științifică, și în imunologie au existat cercetări înainte de constituirea ei ca știință de sine stătătoare; începuturile în acest domeniu au coincis cu aplicarea unor procedee medicale, astăzi considerate ca primele măsuri de utilizare a mijloacelor imunologice în prevenirea bolilor infecțioase (prima aplicare fiind vaccinarea antivariolică a lui Jenner).

Ulterior, la sfîrșitul secolului XIX începe o perioadă prolifică, de acumulare de cunoștințe legate de apărarea antiinfecțioasă. Ne referim la fagocitoză, anticorpi, recepție celulară etc. (tabelul 16. I).

Începuturile secolului XX coincid cu definirea noțiunii de *antigen* (Ag) (gen = generează), substanță externă care dă naștere la anticorpi, cu descrierea primelor agresiuni „autoimune", cu precizarea noțiunilor de *specificitate*, *propriu* și *străin*. În plus, în primul sfert al secolului XX au fost inițiate cercetări pentru stabilirea mecanismelor care stau la baza fenomenelor descrise. De exemplu, s-a formulat ipoteza inductivă a sintezei de *anticorpi* (Ac), după modelul (tiparul) antigenic. Este vorba de o acumulare de noțiuni și fapte, care au condus la încadrarea lor într-un sistem**, respectiv *sistemul imun* (SI).

Din a doua jumătate a secolului XX, noțiunea de imunitate s-a extins foarte mult: s-a demonstrat că celulele participante la apărarea specifică au un rol extrem de important în menținerea homeostaziei mediului intern, că există un echilibru între clonele care acționează ca antiantigene nonself și cele care acționează ca antiantigene self. De asemenea, s-au acumulat cunoștințe care au permis să se afirme că sinteza anticorpilor se realizează pe baze selective (și nu inductive), prin proliferarea strictă a unei clone celulare. În aceeași perioadă, s-a considerat ca fiind caracteristici de bază ale imunității *specificitatea* și *memoria*. Ulterior, în cadrul funcționalității SI, chiar în limitele așa-zisei specificități, s-au descris meca-

---

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în cadrul bibliografiei generale de la sfîrșitul secțiunii V.

** Sub forma cea mai generală, noțiunea de sistem se referă la o colecție de obiecte și/sau fenomene legate între ele prin forme de interacțiune sau interdependență (Zadeh, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

nisme și celule cu acțiune nespecifică. Ne referim, de exemplu, la nespecificitatea macrofagelor (celule ce captează și „prezintă" Ag) sau nespecificitatea fagocitelor (celule ce distrug complet Ag). În felul acesta, sfera imunității s-a lărgit, incluzînd, pe lîngă așa-numita *imunitate specifică*, și pe cea *nespecifică*, ambele intrînd în sfera mai largă a rezistenței organismului, înnăscută și dobîndită.

Tabelul 16.1

Progresul ideilor în imunologie (modificat după Jerne, 1974)

Scop	Perioadă	Pionieri Tip de teorie	Noțiuni
Aplicare imediată	1870—1890	Pasteur Metchnikoff	Imunizare Fagocitoză
Descriere	1890—1910	Behring Ehrlich	Anticorpi Receptori celulari
	1910—1930	Bordet Landsteiner	Specificitate Haptene
Mecanisme	1930—1950	Subcelulare	Sinteză de anticorpi Model antigenic (teorie inductivă)
	1950—1970	Burnet (Celulare)	Selecție Clone (teorie selectivă)
Sisteme	1970—1980	Multicelulare	Cooperare Supresie
	1980—1985	Flux informațional Rețele (Jerne)	Feedback imun Rețea informațională biostructurală a organismului

Ultimii 10 ani au adus în imunologie o uriașă explozie de informații și un mod nou de a interpreta fenomenele imunologice, desprins din procesul continuu de amestec și interacțiune dintre diferite științe contemporane, prin factorul integrator, reprezentat de știința denumită informatică (Naisbitt, 1982; Toffler, 1984). În conformitate cu această știință, și imunitatea trebuie considerată ca un *flux informațional* în care mesajul specific, informația specifică, este de tip antigenic. Acest mod de interpretare a generat, într-o oarecare măsură, schimbarea concepției asupra caracteristicii definitorii a imunității; schimbarea se referă la trăsătura definitorie a imunității, care nu este specificitatea, ci *recunoașterea* Ag, adică legarea lui de

Scanned with OKEN Scanner

către structurile SI (Jerne, 1974)*. Prin această caracteristică, proprie unor celule ale SI, sistemul are capacitatea de a intra în contact cu întreg universul intern (recunoscînd structurile antigenice de tip self) și extern (recunoscînd structurile antigenice de tip nonself) (Urbain, 1982); mecanismele prin care se realizează recunoașterea structurilor antigenice self și nonself sînt, dacă nu identice, cel puțin similare (Coutinho, 1980; Avrameas, 1983, 1986).

Sistemul imun al vertebratelor (care în evoluție au dobîndit și țesutul limfoid) a integrat toate celelalte mecanisme elementare (inferioare) prin care se realizează recunoașterea antigenică. Cu alte cuvinte, în cursul evoluției filogenetice, SI a preluat tipurile de recunoaștere metabolică, prin contact direct, de tip fagocitar, și prin receptori antigenici specifici. În cadrul sistemului integrat, fiecare dintre mecanismele inferioare de recunoaștere acționează, la un anumit moment, în ansamblul fluxului de prelucrare antigenică. Altfel spus, în cursul filogeniei, diferitele mecanisme, ce acționează în sensul fenomenului de recunoaștere, apărute la vieţuitoarele inferioare, au evoluat și s-au dezvoltat, atingînd la vertebrate stadiul cel mai perfecționat. Pe această treaptă a evoluției, mecanismele de recunoaștere se caracterizează printr-o mare fineţe și se realizează, în primul rînd, prin intermediul celulelor ce aparţin sistemului limfoid.

De reținut că, integrarea într-un sistem superior conferă sistemului inferior, pe de o parte, calități noi și, pe de altă parte, pierderea unora din calitățile vechi. Mai mult, există cunoștințe** care sugerează nu numai faptul că mecanismele inferioare de recunoaștere au fost integrate în SI, ci și faptul că toate sistemele biologice cu funcționalitate „inferioară", ce aparțin „sferei apărării", au fost integrate într-o funcționalitate de tip superior propriu SI.

Evoluția concepțiilor în imunitate nu s-a oprit aici; recunoașterea nu reprezintă decît o primă etapă pe care Ag o parcurge în cadrul sistemului; celelalte etape, proprii funcționalității SI, se pot suprapune etapelor pe care le parcurge un act reflex. Ulterior, în epoca integrărilor în sisteme informaționale (Restian, 1980; Naisbitt, 1982), SI nu a putut face excepție; actualmente, funcționalitatea lui este privită în *flux informațional* (*informational flow*). În cadrul acestui flux se descriu etapele aferentă, centrală-integrativă și eferentă, conforme cu etapele informaționale din biologie, care se referă la funcționalitatea altor sisteme, de exemplu, sistemul nervos

---

* Inițial, recunoașterea a fost formulată ca o proprietate a organismului de a delimita și a discerne selful de nonself. În cadrul acestei proprietăți s-au descris mai multe nive e de structuralizare a recunoașterii (Ghyka, 1975; Grabar, 1979):

— recunoașterea metabolică, forma cea mai primitivă de discriminare între ceea ce este „potrivit" unei celule de ceea ce nu îi este „potrivit";

— recunoașterea prin contact direct intercelular, prin mecanisme care presupun discriminări ale proteinelor de membrană cu aspect genetic asemănător pentru o specie și diferit pentru altă specie;

— recunoașterea la nivelul unor celule relativ nespecifice, de exemplu, la fagocite și macrofage, care au capacitatea de a distruge celulele de altă natură;

— recunoașterea de tip strict specific, care are loc la nivelul celulelor liniei limfoide a vertebratelor, apărută odată cu receptorii pentru antigen (RAg).

** Un exemplu caracteristic de integrare în funcționarea de la inferior la superior este mitocondria; ea aparține celulei eucariote, dar nu trebuie uitat că în perioade „fierbinți" ale formării ființelor vii (cu miliarde de ani în urmă), mitocondria nu era decît o bacterie, o celulă procariotă (Zarnea, 1984; Yang, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

și cel endocrin (Despopoulos, 1981). Mai mult, din punct de vedere informațional, un sistem există numai ca *stare a sistemului*, ca informație necesară pentru determinarea unui comportament specific lui (sistemului) din momentul preluării în analiză a informației. Sistemul există sub forma unor mulțimi de perechi intrare/ieșire (*input/output*) (Zadeh, 1973).

În imunitate, pe scheletul fluxului de informație antigenică s-au elaborat sisteme complexe de reglare a întregii sale funcționalități (tabelul 16. I), începînd cu *cooperarea dintre celule* și *supresia răspunsurilor imune* (teoria balanței clonale) (Rose, 1981) și continuînd cu ipotezele asupra structurii și funcționalității SI în cadrul nou conceputei *rețele imune* (fig. 17.8.) (Jerne, 1974 ; Hiernaux, 1982 ; Urbain, 1982 ; Horng, 1983).

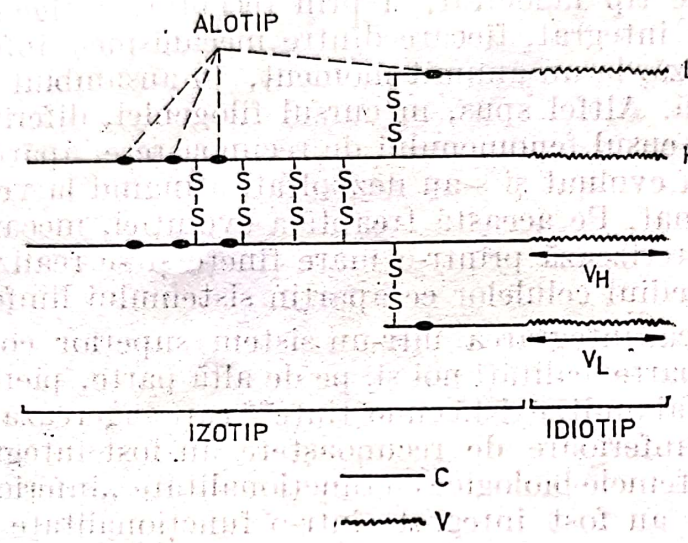


Fig. 16.1. — Localizarea idiotipurilor într-o moleculă de imunoglobulină.
Ig este formată din două lanțuri grele (H) și două lanțuri ușoare (L) unite prin legături disulfidice (—S—S—). În organizarea lanțurilor există regiuni cu o structură relativ constantă (C) de aminoacizi, pentru o specie dată, și regiuni cu o variabilitate crescută de aminoacizi (V) (la nivelul situsului combinativ sau al paratopului). Regiunea constantă determină izotipul, iar regiunea variabilă, idiotipul acelei Ig. În regiunea constantă se găsesc puncte (aminoacizi) variabile, care au primit denumirea de alotipuri. Cercetări recente au arătat că idiotipul unei Ig (și prin extensie, al oricărui receptor pentru antigen) posedă, pe lîngă paratop, și o subregiune numită idiotop, cu care Ig are capacitatea să se lege de paratopul unei alte Ig.

Subliniem că cele mai cuprinzătoare ipoteze sugerate de numeroasele cunoștințe acumulate în imunologie sînt cele care se bazează pe teoria rețelei imunologice, emisă pentru prima dată în jurul anilor 1970—1975 și pentru care, în toamna anului 1984, lui Jerne i s-a acordat premiul Nobel pentru medicină (după mai mult de 10 ani de controverse și prezumții). Această teorie a permis explicarea unora dintre cele mai obscure fenomene în cadrul reactivității SI. Ne referim, de exemplu, la explicarea formării de anticorpi monoclonali prin cuplarea unor celule aparent atît de diferite : celule B cu RAg de un anumit idiotip cu celule mielomatoase cu un alt

idiotip*. Această metodă a fost pusă la punct de către G. J. F. Köller și C. Milstein, care au primit premiul Nobel pentru medicină în același an în care i-a fost acordat lui Jerne (1984). Actualmente, tehnica obținerii de anticorpi monoclonali (fig. 16.2) este un instrument obligatoriu în cercetarea imunologică, în diagnostic și în tratamentul imunologic (vezi și p. 321).

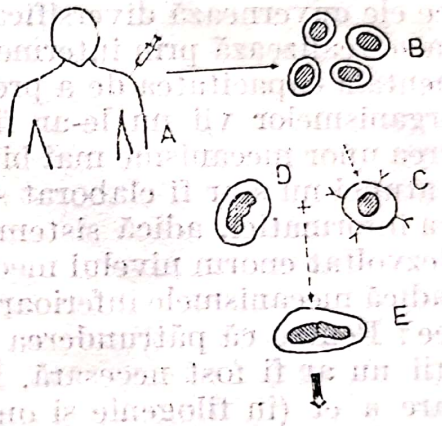


Fig. 16.2. — Tehnica obținerii de anticorpi monoclonali (AMC). **A.** Se imunizează un organism cu un Ag pentru care se dorește formarea de liganzi imuni de tip imunoglobuline ; imunizarea se realizează prin cel puțin două administrări de Ag (se stimulează reactivitatea „primară" și apoi cea „secundară"). **B.** Limfocitele B care conțin Ig de suprafață față de Ag injectat sînt colectate din sîngele subiectului imunizat. **C.** Aceste celule sînt crescute în culturi, *in vitro*, împreună cu celule mielomatoase hipoxantin-aminopterin-timidin sensibile preluate de la șoarece (D). **E.** Celulele mielomatoase (de fapt tot celule B, dar cu o rată de sinteză a Ig foarte mare) împreună cu limfocitele B sensibilizate ale subiectului imunizat cu un anumit Ag formează o celulă complexă numită hibridom ; aceasta are capacitatea de a sintetiza și secreta Ig ligand față de Ag inoculat la subiect, cu viteză și în cantitate mare, caracteristică celulei mielomatoase, astfel că se formează cantități uriașe de Ig specific orientate spre un Ag dat.

Teoria rețelei imune reprezintă astăzi piatra unghiulară a gîndirii în biologie ; în cadrul rețelei, SI se găsește într-o permanentă stimulare de către Ag sau structurile ce conțin informație de tip antigenic din propriul organism (self), iar Ag nonself sau acele informații ce nu aparțin rețelei nu fac decît să perturbe cantitativ echilibrul dinamic în care aceasta se găsește și care reacționează pentru înlăturarea mesajului aberant.

Este posibil ca un mesaj extern să se integreze în rețeaua imună ; dacă s-a integrat înseamnă că a fost acceptat de rețea și implicit a intrat în memoria informațională a organismului. Iată cîteva argumente :

— SI nu are capacitatea de a diferenția Ag self de Ag nonself (Pernis, 1979), celulele SI reacționînd identic la ambele tipuri de Ag prin autoanticorpi (Avrameas, 1983) și prin autolimfocite citotoxice (Rosenkrantz, 1985).

— Introducerea sau pătrunderea în organism a unui Ag străin, în cursul dezvoltării intrauterine, este urmată de „toleranță" față de acel Ag (experiențele clasice ale lui Burnet și Medawar) ; toleranța nu se produce dacă Ag se administrează după o anumită vîrstă postnatal ; în cazul toleranței, Ag s-a încadrat în rețea (Tokuhisa, 1985).

Momentul exact al definitivării rețelei imune nu se cunoaște, după cum nu se cunosc nici mecanismele sale intime. Probabil că fenomenul se

* Idiotipul reprezintă acel segment al unei Ig și prin extrapolare al oricărui receptor pentru Ag (RAg) care caracterizează o singură clonă celulară și numai una singură. Idiotipul este, de cele mai multe ori, conținut de situsul combinativ al Ig (fig. 16.1).

instalează pînă în perioada perinatală. Acceptarea unui nou mesaj și integrarea lui în rețeaua organismului este un *proces de diversificare, antientropic*. În această ordine de idei, reamintim că lumea vie, care presupune o organizare energetică superioară (Macovschi, 1984), este supusă unei „presiuni" permanente de dezechilibrare în cadrul procesului general de uniformizare a universului. Ne referim la procesul cunoscut sub denumirea de entropie (entropia reprezintă acea stare de energie neorganizată sau dezorganizată, care, conform principiilor termodinamicii, nu poate genera un lucru mecanic, un travaliu). Ființele vii au capacitatea de a acționa împotriva ei cu mijloace antientropice; sensul existenței mijloacelor antientropice este menținerea unui echilibru intern adecvat vieții individului, deoarece ele guvernează diversificarea, fenomen opus uniformizării. Diversificarea se realizează prin intermediul unor sisteme care au ca proprietate fundamentală capacitatea de a prelua, procesa, stoca și elibera informație. Dacă organismelor vii nu le-ar fi fost necesară diversificarea, respectiv dobîndirea unor mecanisme mai bine adaptate la acțiunea factorilor proentropici, atunci nu s-ar fi elaborat sistemele complexe de control și de conservare a informației, adică sistemele nervos, endocrin și imun. În schimb, s-ar fi dezvoltat enorm nivelul mecanic sau enzimatic de procesare a informației, adică mecanismele inferioare, fără a mai fi necesară apariția SN sau SI. De ce? Pentru că pătrunderea în/și achiziția de către organism a unor informații nu ar fi fost necesară. Însă, tocmai nevoia de informație și de conservare a ei (în filogenie și ontogenie) a condus, prin forțe evoluționiste naturale, la apariția unor sisteme capabile de a o prelua din mediu, de a o clasifica și folosi. Nu este vorba numai de un fenomen de apărare față de acțiunea factorilor din mediu, ci și de necesitatea de a prelua din mediu mai multă informație care să conducă la diversificare. Pentru a se apăra împotriva unui Ag (microb, virus etc.), organismul posedă un sistem eficient de enzime litice, cu efect distrugător; spre deosebire de acestea, liganzii ce aparțin SI (Ig, RAg) nu distrug, ci leagă informația antigenică. De aici și rolul SI, de a elabora liganzi în vederea unei cît mai eficiente acceptări a unor informații din mediul extern și desigur (!) și din cel intern.

În concluzie, diversificarea și preluarea informațiilor sînt fenomene antientropice. Ele presupun rețele și conexiuni complexe intercelulare. Rețeaua imună se integrează în noțiunea de comunicare intercelulară, care se realizează prin mesaje de tip antigenic sau prin structurile chimice ale organismului ce posedă informație (Urbain, 1982),

Deci, prin SI trece informație; este un fenomen similar cu cel din sistemul nervos. În ambele sisteme, o informație este purtată de către un semnal (= eveniment material, substanță chimică etc.), caracterizat printr-o mărime variabilă în funcție de variabila timp (Bălăceanu, 1975). Diferența dintre diferitele sisteme informaționale ale organismului constă în faptul că fiecare sistem are capacitatea de a prelua și prelucra numai un anumit tip de informație*, pe care o poate „recunoaște" și integra în modelul intern de existență a sistemului (Teodorescu, 1980). Semnalele

* Informația specifică pentru SI este Ag sau structura antigen-like; pentru sistemul nervos sînt acele cuante de energie, aranjate într-o anumită succesiune, care determină apariția de potențiale energetice („trenuri" de unde de depolarizare), care, pe căi preformate, ajung într-un compartiment de integrare; pentru sistemul endocrin, sînt modificări ale mediului intern (glicemie, calcemie, cortizolemie etc.).

Scanned with OKEN Scanner

care nu au legătură cu construcția internă a sistemului produc numai modificări substanțial-energetice fără sens, interpretate ca „zgomot de fond" (Bălăceanu, 1975)*.

Privit astfel, SI are capacitatea de a prelua și prelucra Ag externe, dat fiind că el este organizat astfel încît are capacitatea de a prelucra Ag sau structurile antigen-like din organism (Wigzell, 1977) (idiotipuri, hormoni etc.), iar acestea din urmă sînt organizate într-o rețea de comunicări intracelulare, care se găsesc într-un echilibru dinamic, funcțional-optim; *tulburările acestui echilibru se manifestă prin bolile imunității*.

* Zgomotul de fond pentru SI reprezintă totalitatea modificărilor din mediul intern datorate SN și SE; pentru SN și SE, este reprezentat de modificările induse de către fiecare din celelalte sisteme de control ale homeostaziei organismului. Într-o viziune mai nouă (Macovschi, 1984), SI se poate integra cu SE în cadrul unui ansamblu biologic capabil de a prelua informație energetică biostructurală, în timp ce SN ar avea capacitatea preluării informației de tip cimp energetic.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

Generalități, controverse *

„Existența problemelor bine puse și *nerezolvate* este o garanție sigură a viitorului".

O. Onicescu

Se poate considera că semnificația SI este de a proteja programele informaționale ale organismului de acțiunea perturbatoare proentropică a unor programe funcțional diferite, venite sau apărute în cadrul rețelei imune. Mijloacele care-i stau la dispoziție sînt proprii sistemului, iar procesele ce au loc se desfășoară potrivit unui „scenariu" tipic: intrare, decizie, ieșire. Orice intrare antigenică trebuie urmată de o ieșire, care poate fi obiectivată într-un anume fel prin mijloace de laborator sau clinice. Conținutul acestui „scenariu" se concretizează în funcționalitatea, ontogenia și reglarea SI.

I. FUNCȚIONALITATEA SISTEMULUI IMUN **

(tabelul 17.I)

Viziunea informațională asupra reactivității SI, ca sistem care procesează informație antigenică, a deschis o nouă posibilitate de abordare a numeroaselor fenomene imunologice. Această viziune, care împarte reactivitatea SI în trei etape: intrare — centru integrativ — ieșire, creează cadrul cel mai adecvat pentru înțelegerea numeroaselor procese noi și a celor deja cunoscute, a aspectelor clinice și a celor experimentale. Altfel spus, viziunea informațională a permis, pe de o parte, să se sintetizeze, respectiv să se integreze bagajul enorm de cunoștințe acumulate în ultimele decenii și, pe de altă parte, să scoată din impas numeroase controverse cu privire la funcționalitatea SI.

În funcționalitatea SI se descriu deci:

— etapa de intrare sau aferentă, care constă în preluarea Ag; ea include mecanismele prin care Ag, ca substanță, ajunge să devină informație;

— etapa centrală, de integrare, în care se elaborează „decizia" asupra modului efector; la nivelul ei par să acționeze cele mai importante mecanisme de feedback din cadrul reglării funcționalității SI;

— etapa de ieșire, efectoare, în care sînt generați factorii ligand pentru Ag și cei de distrugere a informației, de decodificare a surplusului de informație.

---

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în cadrul bibliografiei generale, la sfîrșitul secțiunii V.

** Aspectele de funcționalitate prezentate aici sînt reluate în detaliu în cap. 20.

Scanned with OKEN Scanner

A. **Etapa de intrare sau aferentă** (calea aferentă) cuprinde trei subetape.

1. *Subetapa de evidențiere/pătrundere a Ag în mediul intern* este foarte importantă în procesul de elaborare a unei reactivități (răspuns) imune. De fapt, pentru SI Ag reprezintă semnalul specific, după cum pentru sistemul nervos acesta este reprezentat de stimulii tactili, termici, olfactivi etc., iar pentru sistemul endocrin, de modificările mediului intern.

Modul în care Ag pătrunde sau apare în mediul intern (sînge, limfă, lichid extracelular și cerebrospinal) diferă în funcție de tipul, respectiv de originea lui :

— Ag de tip nonself sînt nevoite să străbată anumite bariere mecanice (de ex., pielea), enzimatice (de ex., lizozimul sau alte enzime hidrolitice) etc. ;

— Ag de tip self apar în mediul intern în cursul dezvoltării ontogenetice a organismului, mai exact în cursul perioadei fetale și perinatale. Ne referim la molecule de tip hormonal, la lipoproteine etc., precum și la structuri enzimatice, receptori etc. Unele Ag de tip self nu au însă posibilitatea să intre în contact cu celulele SI, deci nu intră în structura rețelei imune. Este vorba de Ag denumite „sechestrate", care, în realitate, nu sînt Ag self. Ne referim la spermii, cristalin, unele enzime digestive etc., care pot fi considerate ca Ag nonself ; în anumite condiții, ele devin imunogene pentru organismul propriu.

2. *Subetapa de preluare și procesare a Ag* de către un grup de celule specializate, numite generic „celulele ce prezintă Ag" (*antigen presenting cells* = APC) ; termenul de APC se referă la acel grup de celule care au capacitatea de a prelua (recepționa) și transmite informația antigenică. Este un proces-cheie, care, deși considerat ca nespecific, pare a avea un oarecare grad de specificitate. S-a dovedit că APC sînt numeroase și diferite ca sediu și funcționalitate ; unele sînt fixe, altele mobile :

— cele mai cunoscute celule APC mobile sînt macrofagele (MØ) și limfocitele B (care în anumite condiții pot deveni APC ; ele au capacitatea de a recepționa, procesa și transmite Ag de dimensiuni reduse) ;

— celulele imobile reprezintă masa cea mai mare de celule APC ; ele au fost izolate de-a lungul epiteliilor tractului digestiv *, bronșic, timic, al măduvei osoase și ficatului. Această categorie de celule pare a fi extrem de importantă prin capacitatea de a prezenta celulelor SI informația Ag self.

Această subetapă reclamă patru faze ;

— Legarea Ag de membrana plasmatică a APC.

— Efectuarea procesului de „capping" (de capișonare), adică migrarea, la o extremitate a celulei APC, a complexului format de Ag și a receptorului care l-a legat.

— Preluarea intracitoplasmatică (internalizare) a Ag și elaborarea informației antigenice.

---

* Contactul organismului (uni/pluricelular) cu mediul s-a făcut prin fagocitare. În cursul filogenezei, fagocitarea a fost prima formă de digestie, ca și primul contact imun cu restul universului. Aceasta explică de ce tubul digestiv prezintă caracteristici comune cu SI : distruge nespecific substanțele antigenice (în procesul digestiei) și prezintă structurile antigenice celulelor din etapa II a structurii SI.

Aceste trei faze se desfășoară la nivelul membranei plasmatice a APC, dar se pot desfășura și la nivelul membranelor altor celule ale SI și presupun integritatea structurală și funcțională a membranei și, mai ales, a procesului de internalizare.

— Procesarea Ag, care are loc la nivel lizozomal. Aici se produc degradarea Ag, cu evidențierea unor structuri antigenice („informația antigenică"), care declanșează un răspuns imun specific, diferit pentru fiecare din structurile procesate.

Odată cu preluarea și procesarea Ag are loc și elaborarea de mediatori, în mare parte de către APC (cel puțin de către cele circulante), denumiți *monokine*, pentru că sînt sintetizați și eliberați de către celulele monocitare (macrofage). Dată fiind neomogenitatea monocitelor, nu este precizat dacă toate APC sintetizează și eliberează mediatorii respectivi sau dacă procesul de sinteză implică mai multe grupe funcționale de celule monocitare.

3. *Subetapa de prezentare a informației antigenice* are loc tot la nivelul membranei plasmatice a APC prin exprimarea pe membrană a unor fragmente din structura întregului Ag procesat (fig. 17.1). Structura acestor fragmente s-a dovedit a fi un factor important pentru secvențele ulterioare ale reacției imune, caracterizate prin activarea sistemelor ajutătoare sau supresoare. De reținut că, grupul de APC are capacitatea de a prezenta informația antigenică unui număr mare de celule din etapele ulterioare ale reactivității imune. De asemenea, prezentarea Ag procesat se face numai în contextul prezentării concomitente și a altor structuri antigenice (proprii organismului). Este vorba de așa-numitele proteine codificate în complexul major de histocompatibilitate (*major histocompatibility complex* = MHC) (fig. 17.2).

Sediul, în cadrul sistemului limfoid, unde are loc prezentarea Ag procesat depinde de APC; APC mobile au capacitatea de a prezenta Ag la distanță de sediul în care a fost înglobat și procesat, adică în organele limfoide secundare (ganglioni limfatici, splină etc.); APC fixe prezintă Ag la locul de contact. Încă nu este complet lămurit modul în care APC din timus și măduva osoasă prezintă Ag. Mai exact, nu este lămurit procesul de prezentare a Ag procesat în organele limfoide primare și mai ales rolul acestei prezentări. Experimental s-a demonstrat că prezentarea în cursul vieții intrauterine a Ag ce nu aparțin liniei genetice a organismului induce fenomenul de „toleranță" imună specifică.

B. **Etapa centrală, de integrare, de stabilire a tipului de reactivitate a SI** (ne ferim să folosim termenul de răspuns imun), este dominată de activitatea celulelor limfocitare T helper (T_H) și T supresor (T_S). Tipul de reactivitate a întregului flux ce urmează este dependent de raportul funcțional dintre aceste două tipuri celulare. Etapa centrală include și celulele T contrasupresoare și T amplificatoare, care, din punct de vedere funcțional, se plasează de partea sistemului helper.

Această etapă cuprinde trei subetape:

1. *Subetapa de recepționare a informației antigenice transmisă de la APC la celulele reglatoare*; recepționarea se realizează prin contactul strîns, intim, dintre APC și celulele T (*cell-to-cell contact* = contactul celulă-celulă).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru ca celulele T să recepționeze informația antigenică sînt necesare două semnale.

Primul semnal, specific, este reprezentat de Ag procesat, împreună (legat de) sau în imediata apropiere a glicoproteinelor codificate în complexul major de histocompatibilitate (fig. 17.1). Aceste două componente se leagă specific de receptorul pentru Ag (RAg) aflat pe suprafața celulelor T. Structura receptorului, relativ recent stabilită (fig. 17.3), este complexă și are în alcătuire structuri Ig-like.

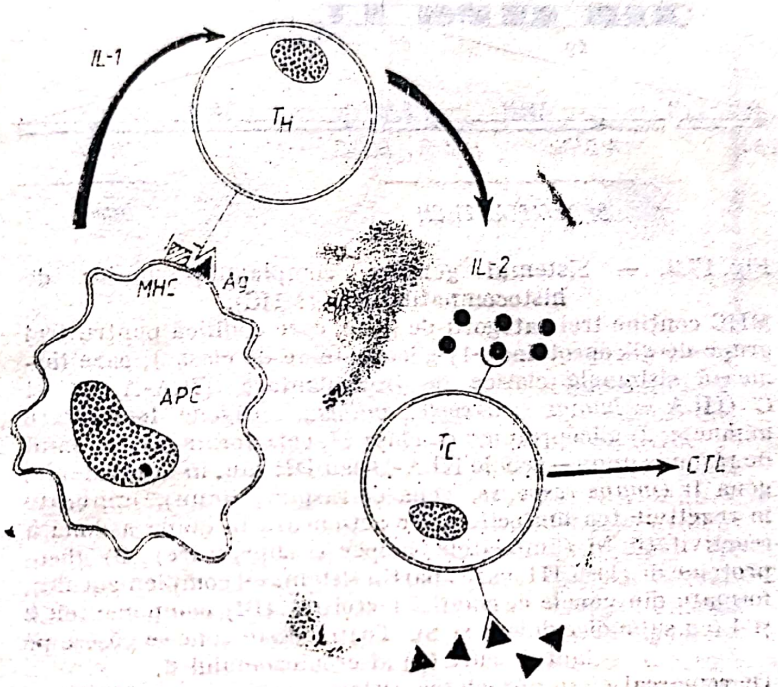


Fig. 17.1. — Prezentarea informației antigenice, de către celula prezentatoare de antigen (APC), limfocitului T helper (T_H).
Celula T_H prezintă doi receptori, aflați într-o strînsă legătură (structurală sau funcțională?): receptor pentru antigen (Ag) și pentru proteinele codificate în MHC. Acești receptori se cuplează cu Ag și MHC prezentate de către APC (de ex., macrofag). Ag și MHC constituie primul semnal în activitatea limfocitului T_H; al doilea semnal (nespecific) este reprezentat de IL-1 (interleukina-1), factor eliberat de APC (macrofag). Pentru activarea unei celule T citotoxice (T_C) sînt necesare, de asemenea, două semnale: unul specific, prin Ag cuplat de MHC de clasa I, și altul nespecific, prin IL-2 (interleukina-2), factor eliberat de T_H ca răspuns la Ag. CTL reprezintă funcția de citotoxicitate limfocitară.

Al doilea semnal este nespecific, adică acționează similar pentru un număr diferit de Ag; el apare după activarea APC aparent pentru orice Ag și activează orice celulă T (în prealabil activată de primul semnal). Factorul care reprezintă al doilea semnal se numește interleukina-1 (IL-1), care este eliberată în mediu numai după contactul dintre informația antigenică și celula T (fig. 17.1, 17.4). Acest contact reprezintă un factor de protecție pentru eliberarea necontrolată a IL-1.

A nu se uita că Ag, prin APC, are capacitatea de a stimula liniile de celule T helper și T supresor.

2. *Subetapa de creștere și de proliferare a clonei activată specific de către Ag* urmează după eliberarea IL-1. Este un proces care se desfășoară la nivelul celulelor implicate în circuitul reglator helper/supresor și carac-

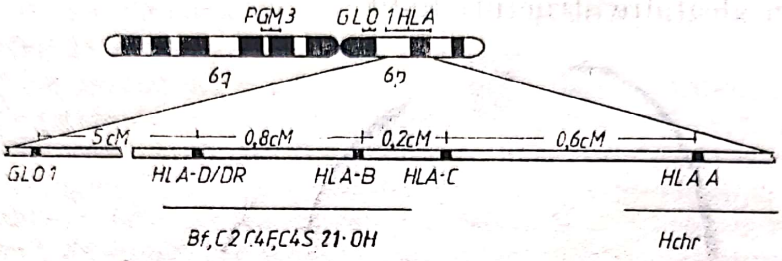


Fig. 17.2. — Sistemul genelor complexului major de histocompatibilitate (MHC).
MHC conține trei categorii de gene, care codifică pentru trei grupe de glicoproteine: 1) glicoproteine de clasa I, care formează sistemele clasice de transplantare HLA-A, B și C (HLA = *human leukocyte antigen*, antigene leucocitare umane); 2) glicoproteine de clasa II, care formează sistemul de răspuns imun — genele HLA-D sau DR sau, în alte sisteme, gena Ir (*imune response*, gena de răspuns imun), implicate în reactivitatea limfocitelor ce acționează în etapa a doua a reactivității SI (limfocitele helper și supresoare); 3) glicoproteine de clasa III, care aparțin sistemului complementului, formate din genele ce codifică factorii B (Bf), componentele 2 și 4 (cu submoleculele F și S). Toate aceste gene se găsesc pe lanțul scurt (p) al cromozomului 6.
De remarcat că în apropierea sistemului de gene MHC se găsesc unele gene care au fost implicate în patologia umană; de ex., lîngă sistemul HLA-B se găsește gena care codifică 21-hidroxilaza (21-OH), enzimă care determină trecerea de la 17-OH-progesteron la 17,21$(OH)_2$-progesteron (sau compus S), etapă-cheie în sinteza cortizolului, hormon cu ample acțiuni asupra celulelor SI. Lîngă sistemul HLA-A se găsesc factori care codifică sau par a fi implicați în patogenia (genetică) hemocromatozei idiopatice (Hchr). Imediat lîngă MHC se găsește gena care codifică glioxilaza (GLO-1). Pe lanțul lung al aceluiași cromozom (q) se găsește, simetric față de MHC, raportat la centromer, gena care codifică fosfoglucomutaza 3 (PGM3).
Distanțele dintre gene sînt date în centimorgani (cM).

teristic pentru toate tipurile de limfocite ce se activează specific (neadecvat se mai numește „transformare blastică"). El reclamă trecerea celulei din Go în G1 și apoi în S și G2 (fig. 17.5), și este dependent de activitatea guanilatciclazei (GC) și de generarea de guanozinmonofosfat ciclic (cGMP) (procesul este blocat de agenți care activează adenilatciclaza (AC) și cresc nivelul de adenozinmonofosfat ciclic — cAMP).

Trecerea de la un stadiu de aparentă „inactivitate" la cel de celulă proliferativă se face cu cîștig și pierdere de markeri de membrană, adică, pe lîngă modificări funcționale, apar și modificări fenotipice.

A nu se uita că Ag, prin APC, are capacitatea de a stimula liniile de celule T helper și T supresor.

2. *Subetapa de creștere și de proliferare a clonei activată specific de către Ag* urmează după eliberarea IL-1. Este un proces care se desfășoară la nivelul celulelor implicate în circuitul reglator helper/supresor și carac-

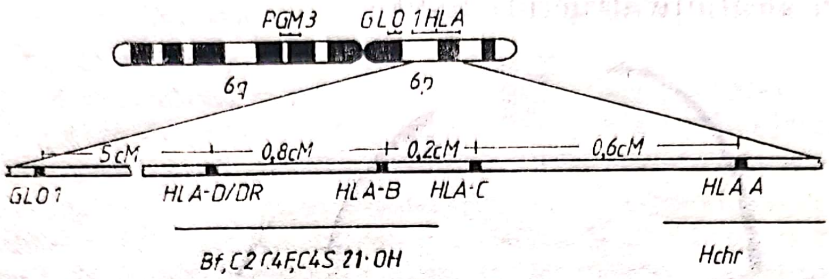


Fig. 17.2. — Sistemul genelor complexului major de histocompatibilitate (MHC).

MHC conține trei categorii de gene, care codifică pentru trei grupe de glicoproteine: 1) glicoproteine de clasa I, care formează sistemele clasice de transplantare HLA-A, B și C (HLA = *human leukocyte antigen*, antigene leucocitare umane); 2) glicoproteine de clasa II, care formează sistemul de răspuns imun — genele HLA-D sau DR sau, în alte sisteme, gena Ir (*imune response*, gena de răspuns imun), implicate în reactivitatea limfocitelor ce acționează în etapa a doua a reactivității SI (limfocitele helper și supresoare); 3) glicoproteine de clasa III, care aparțin sistemului complementului, formate din genele ce codifică factorul B (Bf), componentele 2 și 4 (cu submoleculele F și S). Toate aceste gene se găsesc pe lanțul scurt (p) al cromozomului 6.

De remarcat că în apropierea sistemului de gene MHC se găsesc unele gene care au fost implicate în patologia umană; de ex., lîngă sistemul HLA-B se găsește gena care codifică 21-hidroxilaza (21-OH), enzimă care determină trecerea de la 17-OH-progesteron la 17,21(OH)$_2$-progesteron (sau compus S), etapă-cheie în sinteza cortizolului, hormon cu ample acțiuni asupra celulelor SI. Lîngă sistemul HLA-A se găsesc factori care codifică sau par a fi implicați în patogenia (genetică) hemocromatozei idiopatice (Hchr). Imediat lîngă MHC se găsește gena care codifică glioxilaza (GLO-1). Pe lanțul lung al aceluiași cromozom (q) se găsește, simetric față de MHC, raportat la centromer, gena care codifică fosfoglucomutaza 3 (PGM3).

Distanțele dintre gene sînt date în centimorgani (cM).

teristic pentru toate tipurile de limfocite ce se activează specific (neadecvat se mai numește „transformare blastică"). El reclamă trecerea celulei din Go în G1 și apoi în S și G2 (fig. 17.5), și este dependent de activitatea guanilatciclazei (GC) și de generarea de guanozinmonofosfat ciclic (cGMP) (procesul este blocat de agenți care activează adenilatciclaza (AC) și cresc nivelul de adenozinmonofosfat ciclic — cAMP).

Trecerea de la un stadiu de aparentă „inactivitate" la cel de celulă proliferativă se face cu cîștig și pierdere de markeri de membrană, adică, pe lîngă modificări funcționale, apar și modificări fenotipice.

3. *Subetapa de activitate propriu-zisă* urmează după terminarea procesului de „transformare blastică". În această subetapă, celulele T_H activate activează, la rîndul lor, prin eliberarea unor molecule biologic active, denumite limfokine, sistemele de celule efectoare (B, T_C, NK) și supresoare. Dintre limfokine, cea mai importantă pare a fi interleukina-2 (IL-2)

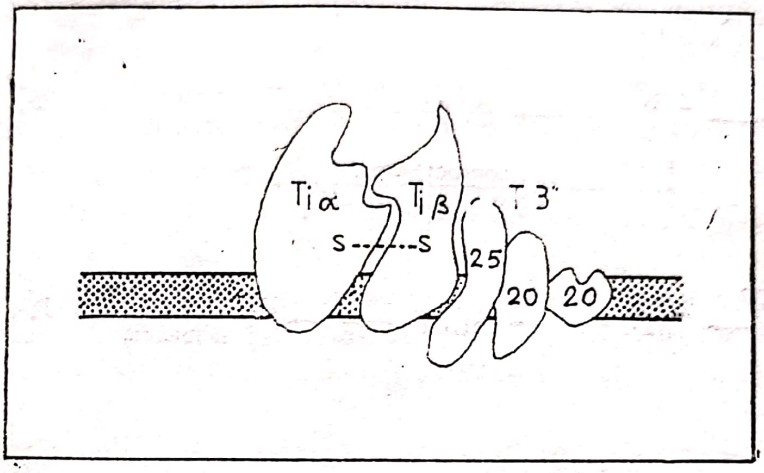


Fig. 17.3. — Receptorul pentru antigen al limfocitului T. Receptorul pentru antigen al celulei T este format dintr-un complex care conține două elemente de bază : Ti și T3. Se pare că Ti este receptorul propriu-zis, acea parte cu care limfocitul T vine în legătură cu Ag, reprezentînd deci ligandul imun. T3 este o structură (antigen) evidențiabilă pe toate celulele T mature, încă din stadiul III ontogenic, intratimic, lipsind în celelalte stadii de dezvoltare. Ti este format din două molecule, α și β, care formează împreună un heterodimer, un dimer inegal (imunoglobulinele sînt formate din homodimeri), care prezintă structuri similare imunoglobulinelor ; domeniile V, J, D și C. T3 este format din trei molecule de circa 20—25 K (K = kilodaltoni). Între regiunile α și β ale structurii Ti există o legătură disulfidică (S—S). Lanțul α este codificat în cromozomul 14, iar cel β în cromozomul 7. Pentru ca receptorul să fie funcțional el trebuie să conțină ambii componenți. Această structură complexă are capacitatea de a recunoaște Ag în contextul glicoproteinelor codificate în MHC ; celula T_H recunoaște MHC de clasa II, iar limfocitul T_C, glicoproteine de clasa I.

(fig. 17.1), prin intermediul căreia sînt activate numai acele celule care exprimă simultan RAg și receptori pentru IL-2 (RIL-2) (în general, o celulă care nu exprimă RAg nu are nici RIL-2). Celulele T supresoare elaborează factori de supresie (T_SF) specifici și nespecifici ; aceștia însă, acționează numai asupra celulelor specific implicate în reactivitatea față de un Ag dat.

Raportul dintre celulele helper și cele supresor definitivează ulterioarele căi pe care le va parcurge informația antigenică în etapa efectoare.

C. **Etapa de ieșire sau eferentă** cuprinde două subetape : prima, în care celulele acționează strict specific în relație cu informația antigenică și a doua, în care acționează celule relativ nespecific (desăvîrșesc finisează, acțiunea primelor).

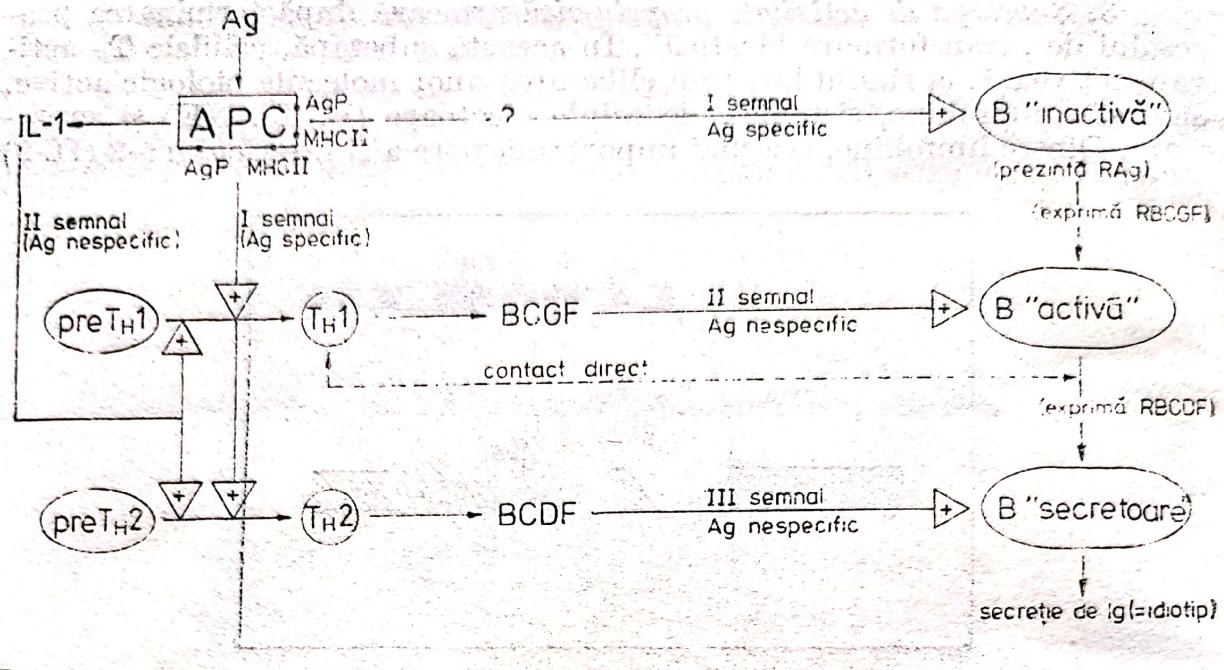


Fig. 17.4. — Activarea prin două semnale a limfocitelor T_H și prin trei semnale a limfocitelor B. Ag = antigen ; APC = celulă prezentatoare de antigen ; AgP = antigen procesat ; MHC II = glicoproteine codificate în complexul major de histocompatibilitate de clasa II ; IL-1 = interleukina-1 ; T_H = celulă T helper ; BCGF = factor de stimulare a creșterii clonei de celule B ; BCDF = factor stimulator al diferențierii limfocitului B spre plasmocit ; RAg = receptor pentru Ag ; RBCGF = receptori pentru BCGF ; RBCDF = receptori pentru BCDF ; Ig = imunoglobuline ; ? = este posibil ca Ag să nu fie prezentat prin procesare de către APC celulelor B, ci să fie captat ca atare de către RAg al limfocitului B.

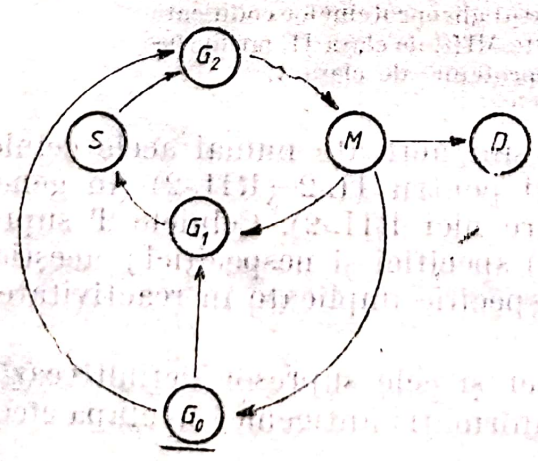


Fig. 17.5. — Diviziunea celulelor limfocitare activate prin antigen. Diviziunea unei celule inactive mitotic (G0) se face prin trecerea ei de la G0 la G1 (acumulare de material RNA) la S (sinteză de DNA; în cantitate dublă) la G2 (pauză înainte de diviziune) pentru a ajunge la mitoză (M). Trecerea de la M la D (diferențiere) este caracteristică perioadelor din ontogenie cînd are loc transformarea în sensul maturării celulare. Această etapă este ireversibilă. În procesul de proliferare, după stimularea prin Ag (în sensul clasic al fenomenului, de „transformare blastică"), nu se trece în faza D, ci prin diviziune (M) se produce (aparent) același tip de celulă, cu capacități funcționale mature (imunocompetente). Modificările sînt de ordinul markerilor de membrană, care atestă, de cele mai multe ori, modificări în sensul activării funcționale.

1. *În subetapa specifică* se elaborează liganzi imuni specific orientați spre informația antigenică. Ea se desfășoară în două faze :

Faza de activare celulară debutează prin activarea celulelor care recunosc Ag ; un factor important în procesul de activare celulară este reprezentat de concentrarea pe suprafața celulelor a unui număr optim de determinanți antigenici (epitopi), în contextul prezentării lor concomitent cu MHC. Activarea celulelor T efectoare (citotoxice) este diferită de cea a celulelor B. S-a arătat că pentru celulele B, dacă numărul epitopilor este mare, nu mai este necesară intervenția altor factori proliferativi (în acest caz, sistemul experimental se numește timoindependent (T-independent), mai exact netimodependent). Activarea celulelor B necesită trei semnale (fig. 17.4) :

— semnalul prim este Ag care se leagă de RAg (de fapt, o Ig de membrană) ; acest prim semnal induce, la nivelul membranei limfocitului B, receptori pentru BCGF (o moleculă eliberată de celulele T_H), care este al doilea semnal ;

— al doilea semnal (BCGF = *B cell growth factor* = factorul de creștere a celulei B) induce proliferarea celulară și apoi stimulează sinteza Ig ; BCGF induce și receptori pentru BCDF (*B cell differentiating factor* = factorul de diferențiere a celulei B) ;

— al treilea semnal (BCDF) este tot o limfokină eliberată de alt grup de celule T_H (numit T_H2), care are capacitatea de a permite eliberarea Ig sintetizate, deci de transformare a limfocitului B în ceea ce, morfologic, se numește plasmocit.

În contextul reacțiilor amiutite se pare că în mediu este necesară și prezența IL-2 și că gamainterferonul are capacitatea de a stimula diferențierea și eliberarea de Ig din limfocitul B.

Prin densitatea crescută a epitopilor (determinanților antigenici) de pe membrana plasmatică a limfocitelor B, în *sistemele T-independente*, primul și al doilea semnal sînt cuplate ; semnalul al treilea necesită prezența unor clone de celule T amplificatoare.

Celulele T citotoxice (T_C) și celulele implicate în reacțiile întîrziate ale răspunsului la antigen (T_D) (engl. = *delayed immunity*) se activează numai prin două semnale : primul este Ag în contextul proteinelor codificate în MHC de clasa I și al doilea, IL-2 (fig. 17.1).

Asemănarea cu activarea celorlalte tipuri de celule T este izbitoare (nu este sigur dacă celulele supresoare nu pot fi și citotoxice sau dacă celulele citotoxice nu pot fi și ajutătoare. De altfel, markerii fenotipici de membrană arată că celule cu markeri identici pot avea funcții diferite și celule cu markeri diferiți pot avea funcții asemănătoare).

Faza funcțională. După activarea celulelor specifice are loc faza funcțională, care este moleculară, pentru limfocitele B (prin Ig) și limfocitele T_D (prin limfokine), și celulară, pentru limfocitele T_C.

Funcționalitatea Ig se exercită prin două regiuni : Fab (fragmentul ce leagă Ag, *antigen binding*) și Fc (fragmentul cristalin).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17.1

Etape în funcționalitatea sistemului imun

Etapa	Subetapa	Sediu	Mecanisme	Observații
I. Etapa aferentă	a) Pătrunderea Ag în mediul intern	— la nivelul barierelor mecanice, enzimatice — eliberare de molecule (hormoni?) și receptori în mediu	— proces valabil pentru Ag nonself? — proces valabil pentru Ag self?	— piele, lizozim, IgA, interferon — contact din ontogenie
	b) Preluarea și procesarea Ag de către APC :	tipuri de APC : — mobile : macrofag, limfocit B — imobile : celule epiteliale din timus, măduvă osoasă, digestive, bronșice	— selectiv — neselectiv (?)	10—70% din macrofage sînt APC limfocitul B prezintă Ag mici
	— legarea Ag de MP	MP a APC (receptori?)		
	— formarea „capping"-ului	la un pol celular	migrarea complexului Ag—R	caracteristic celulei B
	— prelucrarea Ag	la nivel membranar (MP)	internalizarea complexului Ag—R	prin „rozetarea" membranelor
	— procesarea Ag	lizozim	degradează structuri ale Ag	proces dependent de GC—cGMP
	— eliberarea de monokine (mediatori)	membranar	— prin degranularea granulelor de mediatori — prin exocitoză	cel mai important : IL-1 este semnal pentru celulele T procesul poate apărea după etapa II (prin stimul T)
	c) Prezentarea Ag	exprimare pe MP	în contextul prezentării concomitente a proteinelor codificate în MHC	— structura Ag procesat și prezentat este un factor esențial pentru un anumit tip de funcționalitate imună — Ag este prezentat celulelor T_H, T_S, T_C, T_D, T_{CS}, B — APC fixe prezintă Ag la locul de contact — APC mobile prezintă Ag în organele limfoide secundare sau/și circulația limfosanguină

Scanned with OKEN Scanner

II. Etapa centrală, integrativă, de stabilire a tipului de răspuns imun specific		celule reglatoare: T_H, T_S	tipul de răspuns se stabilește în funcție de: — raportul helper/supresor — modul de prezentare a Ag(?): tipul self activează T_S tipul nonself activează T_H	pe linia helper se găsesc: — sistemul contrasupresor — sistemul amplificator
	a) Transmiterea informației antigenice, de către APC, celulelor reglatoare	contact intim intercelular între APC și celule T	celulele reglatoare se activează în prezența a două semnale: 1, Ag+MHC receptori — pt. Ag: complex Ti—T3 — pt. MHC cl. II 2, IL-1 receptor specific	— specific; teoria recunoașterii duale *vs* self alterat — legarea de MHC pare a fi semnal de proliferare — nespecific — apare numai după contactul cu Ag
	b) Creșterea sintezei DNA și proliferarea clonală	la nivelul clonei activate de către Ag + MHC + IL-1	prin trecerea celulei din stadiul G0 în G1, S, G2 și M	proces dependent de GC—cGMP cunoscut ca „transformare blastică"; implică modificări ale markerilor de membrană
	c) Activitatea funcțională: — linia helper — linia supresor	T_H, T_{CS}, T_A T_S	eliberează limfokine activează sistemele efectoare T_O, T_D, B, NK inhibă celulele helper efectoare	în cadrul răspunsului imun primar se formează celule imediat funcționale și celule de (cu) memorie prin IL-2 (mesager nespecific) activează acele clone ce au intrat și ele în contact cu Ag ? specific prin Id, nespecific prin T_SF3 = factor nespecific ce acționează asupra celulelor deja activate (de T_H?)
III. Etapa eferentă			se formează factori specifici și nespecifici, care distrug total Ag	— interferă specific cu Ag — interferă nespecific cu Ag

Tabelul 17.1 (continuare)

E'apa	Sube'apa	Sediu	Mecanisme	Observații
	a) Subetapa specifică Faza de activare celulară : — celula B	T_C, T_D, B		
		contact intim intercelular APC—T_H—B	celulele B se activează în prezența a trei semnale : 1, Ag (receptori pt. Ag=Ig de suprafață)	există Ag T-dependente și T-independente celulele T_H concentrează haptena pe suprafața celulelor B induce receptori pt. BCGF
			2, BCGF (secretat de T helper-1) receptori pt. BCDF	induce proliferarea și sinteza de Ig
			3, BCDF (eliberat de T helper-2)	permite eliberarea de Ig
	— celule T_C, T_D	contact intim intercelular T_H—T_C (?) — APC	celulele T se activează în prezența a două semnale : 1, Ag+MHC(I) 2, IL-2	
	Faza funcțională : — pentru Ig			efect general antiAg
		— regiunea Fab	leagă Ag	permite exprimarea CH 2
		— regiunea Fc	leagă C prin domeniul CH 2	activează cascada C
		— regiunea Fc	leagă RFC de celulele SMF	permite endocitarea complexului Ig — Ag
			leagă RFc de pe K :	permite atașarea K de Ag (ADCC)
		— regiunea Fab	— inhibă structura antiId	poate avea efect limfokinic
			— efect hormon-like, blocant	
	— pentru T_C	legarea de Ag (celulă) cu MP	— prin receptorul pt. Ag	etapă Ca^{++} dependentă
			— lovitură mortală	etapă Mg^{++} dependentă
			— dezintegrarea Ag (celulă)	etapă Ca^{++} și Mg^{++} independentă
	— pentru T_D	leziuni locale inflamatorii și granulomatoase	eliberează limfokine cu efect :	
			— nespecific-proinflamator	M—MIF, L—MIF, MAF, OAF
			— specific : SMAF	

Scanned with OKEN Scanner

— pentru K		— legarea de Ag prin RFc—Fc (Ig) — lovitură mortală și dezintegrarea Ag	— exemplu de intricare imunitate umorală (Ig)/celulară (T) — mecanism identic cu al celulelor T_C
b) Subetapa nespecifică :	— celule circulante mobile	chemotactism, diapedeză = motilitate	— celule fagocitare polinucleate — procese stimulate de limfokine, monokine, C, Ig, Ag
— chemotactism — diapedeză, — aderență — motilitate — fagocitoză	— celule necirculante imobile		procese stimulate de GC—cGMP proces asemănător cu APC
		— captare—legare de MP prin — RFc — RC3b — endocitare — internalizare activitate litică în fagozom : O_2 independentă O_2 dependentă (prin RLDO)	depinde de pH, enzime litice cîștig de electroni $O_2^{\div}$, $OH^{\div}$ cîștig de energie $^1O_2$

Ag = antigen, Ig = imunoglobulină, APC = celulă ce prezintă Ag, MP = membrană plasmatică, R = receptor, B = limfocit bursodependent, T = limfocit timodependent, T_H = T helper, T_S = T supresor, T_C = T citotoxic, T_{CS} = T contrasupresor, K = limfocit killer, T_D = T implicat în reacțiile celulare imune întîrziate, T_A = = T amplificator, MHC = complexul major de histocompatibilitate, IL-1 = interleukina 1, IL-2 = interleukina-2, GC = guanilatciclaza, cGMP = ciclic guanozinmonofosfat, DNA = acid dezoxiribonucleic; NK = celulă killer naturală, T_SF3 = factorul de supresie al celulei T_S3, G0, G1, G2 — perioade de inactivitate în sinteza DNA, S = sinteză a DNA, M = mitoză, BCGF = factorul de creștere a celulelor B, BCDF = factorul de diferențiere a celulelor B, ADCC = citotoxicitate celulară mediată prin anticorpi, SMF = sistem mononuclear fagocitar, Fab = fragment de legare a Ag, Fc = fragment cristalizabil, SMAF = factorul de armare a macrofagelor, M-MIF = factorul de inhibare a migrării macrofagelor, L-MIF = factorul de inhibare a migrării leucocitelor, MAF = factorul de activare a macrofagelor, OAF = factorul de activare a osteoclastelor, RFc = receptor pentru Fc, ? = probleme controversate, RC3b = receptor C3b, RLDO = radicali liberi derivați din oxigen, C = complement.

Scanned with OKEN Scanner

Prin Fab, Ig leagă Ag, adică are efect antiantigen *. Ele se pot lega şi de alte structuri din organism, ca, de exemplu, de hormoni, lipoproteine (elemente care în alte organisme pot fi imunogene). Acest fenomen complex de legare a Ig prin Fab reprezintă elementul de bază în procesul de formare a reţelei imune, din care fac parte toţi receptorii pentru Ag (RAg), respectiv toate imunoglobulinele şi receptorii antigenici de pe suprafaţa celulelor T. Dar, cum aceşti RAg leagă structuri atît de diverse (Ig, hormoni, lipoproteine, receptori), se poate considera că orice structură a organismului care posedă informaţie este prezentă în reţeaua imună. Ar însemna, deci, că tot organismul reprezintă o reţea de informaţii structurale

Legarea Ag de Fab, permiţînd exprimarea pe fragmentul Fc a unui receptor pentru complement, declanşează cascada nespecifică a acelor proteine complementare ce vor distruge Ag.

Prin Fc, Ig se leagă de receptori pentru Fc (RFc) de pe suprafaţa diferitelor celule, printre care şi a celulelor sistemului monocitar-fagocitar (SMF); legarea este esenţială pentru catabolizarea complexelor Ag—Ig (a complexelor imune). Prin RFc, Ig se leagă şi de un alt tip de celulă, celula limfocitară K, care acţionează în cadrul ADCC (*antibody dependent cellular cytotoxicity* = citotoxicitate celulară dependentă de anticorp). Celula K, care acţionează prin intermediul Ig, nu pare a fi o celulă specifică pentru un Ag dat; ea acţionează prin specificitatea strictă a Ig.

Pentru celula T_C, funcţionalitatea presupune legarea intimă de Ag (de cele mai multe ori celular), iar funcţia ei se exercită în trei etape: Ca^{2+} dependentă, Mg^{2+} dependentă şi Ca^{2+} şi Mg^{2+} independentă; în ultima etapă are loc distrugerea şi moartea Ag (liza).

Un tip particular de celule T efectoare este celula T_D, implicată, prin elaborarea de numeroase limfokine, în leziunile inflamatorii şi mai ales în cele granulomatoase. Nu este precizat dacă există cîte o celulă pentru fiecare moleculă elaborată sau o singură celulă elaborează diferite molecule. Asemănarea fenotipică şi în bună parte şi funcţională (prin eliminarea de limfokine) dintre celulele T_H şi celulele T_D ridică, din nou, întrebarea dacă nu cumva există un singur tip de celulă, care, activată de Ag, ar acţiona diferit, în funcţie de modificările de mediu pe care le-a produs?

2. *Subetapa nespecifică* este caracterizată, mai ales, de acţiunea celulelor fagocitare; prin diapedeză, chemotactism şi motilitate, se deplasează spre locul de contact dintre Ag şi un eventual factor specific, după care urmează fagocitarea şi apoi distrugerea totală a Ag. Procesul este aparent nespecific; totuşi, celulele fagocitare acţionează numai asupra acelor structuri care nu prezintă caracteristici normale ale selfului înconjurător. Procesul de fagocitoză este stimulat de cGMP şi se desfăşoară prin distrugere fie oxigen-dependentă, fie oxigen-independentă. Celulele fagocitare posedă un sistem-cheie de apărare antienzime şi antioxidativ.

---

* Termenul antiantigen nu este integrativ; Ig nu are acţiune anti (împotriva), mai corect are acţiune de ligand (= care leagă) prin structura sa specifică de paratop (situs combinativ). Prin Fab, Ig se poate lega şi de propriile Ig ale organismului, prin intermediul aşa-numitelor *idiotopuri*.

Scanned with OKEN Scanner

II. ONTOGENIA CELULELOR SISTEMULUI IMUN*

Pentru mai uşoara înţelegere a celor mai recente achiziţii în domeniul imunologiei şi încadrarea lor într-o concepţie unitară, în subcapitolul anterior am prezentat succint celulele care participă (prin ele însile sau prin moleculele pe care le secretă) la funcţionalitatea SI. Aceste celule sînt funcţional mature (imunocompetente) faţă de Ag nonself; ele ating maturitatea în cursul procesului de ontogenie dintr-o celulă unică, susă (matcă, mamă). Din aceasta se desprind şi se diferenţiază mai multe linii funcţionale (limfoidă, mieloidă, eritroidă şi trombocitoidă), de-a lungul cîtorva stadii de diferenţiere. Se afirmă că pentru fiecare dintre aceste linii funcţionale există patru stadii de dezvoltare ontogenetică (fig. 17.6): celulă-susă; celulă progenitoare; celulă diferenţiată şi celulă matură, capabilă de a-şi efectua funcţia: este stadiul final, după care celula este distrusă, catabolizată în ţesuturile specializate pentru a face aceasta.

Stadializarea menţionată este relativ restrînsă; prin markeri de membrană s-a arătat că pentru numeroase linii celulare există şi stadii intermediare. Transformarea unei celule dintr-o formă imatură într-una matură are loc în lipsa Ag (nonself); procesul este numit antigen-independent. Prin prisma datelor recente, care demonstrează că celulele SI sînt într-un continuu proces de stimulare din partea Ag self, se poate presupune că procesul de ontogenie este *antigen self dependent*. Trecerea dintr-un stadiu în altul este dependentă de două categorii de factori, care se pot intrica.

Factorii extracelulari sînt: umorali, hormonali, circulanţi şi de microenvironment inductiv (hemato- şi imunopoetic), ultimii posibil să fie generatorii factorilor umorali.

În ceea ce priveşte factorii umorali şi hormonali, s-au evidenţiat molecule proteice care au capacitatea de a induce diferenţierea celulelor-susă spre tipuri specifice de celule, ca şi factori care *in vitro* au capacitatea de maturare a anumitor linii limfocitare.

Mai importanţi par a fi factorii de microenvironment. Pentru SI, aceştia sînt reprezentaţi de organele limfoide primare: timusul, pentru limfocitele T dependente, măduva osoasă şi ficatul fetal la om (bursa lui Fabricius la păsări), pentru limfocitele B. Aceste arii au proprietăţi inductive speciale, ca orice structură care se găseşte între endoderm şi ectoderm.

Factorii intracelulari sînt reprezentaţi de structura biochimică normală a celulelor. Printre aceştia, cei mai cunoscuţi sînt: nucleotidele ciclice, cAMP şi cGMP. S-a arătat că creşterea cAMP determină dezvoltarea şi modificarea markerilor fenotipici în sens de maturare. Odată ajunse la maturare, celulele limfocitare (în majoritatea lor) se activează funcţional specific prin GC şi cGMP. Activarea AC şi GC se produce în prezenţa Ca^{2+}.

* Aspectele de ontogenie prezentate aici sînt reluate în detaliu în cap. 19.

Scanned with OKEN Scanner

Sensul biologic al ontogeniei este cel de a produce și dezvolta, la nivelul celulelor limfoide, receptori pentru Ag.

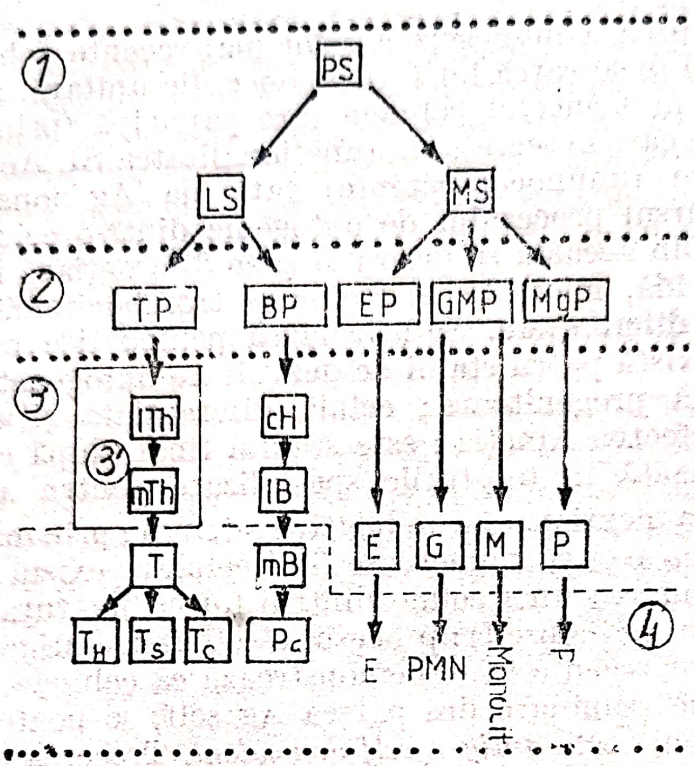


Fig. 17.6. — Stadiile în ontogenia celulelor sistemului imun.

1. Stadiul de celulă-sușă, din care se formează celulele-sușă ale liniilor mieloidă și limfoidă. **2.** Stadiul de celule progenitoare, în care are loc formarea limfocitelor timodependente și bursodependente din linia limfoidă și a celulelor eritrocitare, granulocitar-monocitare și megacariocitare din linia mieloidă. **3.** Stadiul de celule diferențiate, în care există deja potențialul funcțional specific pentru fiecare din liniile enumerate. **4.** Stadiul de celule funcționale, stadiul final *(end stage)*, în care limfocitele părăsesc organele limfoide primare (timusul (3') și bursa sau echivalentele), iar cele mieloide, măduva osoasă. În acest moment, ele sînt celule mature, dar virgine ; în urma activării limfocitelor mature virgine se formează limfocite funcționale și limfocite cu/de memorie.

PS = celulă-sușă pluripotentă prezentă în măduva osoasă ; LS = celulă-sușă a liniei limfoide, existentă în măduva osoasă ; MS = celulă-sușă a liniei mieloide ; TP = celulă progenitoare a liniei timodependente, prezentă în măduvă ; BP = celulă progenitoare a liniei bursodependente ; EP = celulă progenitoare a liniei eritrocitare ; GMP = celulă progenitoare a liniei granulocitare și monocito-macrofagice ; MgP = celulă progenitoare a liniei megacariocitare (trombocitare) ; ITh = celulă timică imatură, pretimocit ; mTh = celulă matură timică, timocit ; cH = celulă B ce conține în citoplasmă (c) lanțuri grele (H) de imunoglobuline ; IB = celulă B imatură (posedă receptori Ig la suprafață) ; E = eritrocit ; G = granulocit ; M = monocit ; P = trombocit (plăcuță) ; T = limfocit T ; T_H = limfocit helper ; T_S = limfocit supresor ; T_C = limfocit citotoxic ; Pc = plasmocit ; PMN = polimorfonuclear.

III. REGLAREA FUNCȚIONALITĂȚII SISTEMULUI IMUN*

Au fost propuse numeroase mecanisme de reglare, care încearcă să explice modificările ce au loc după prelucrarea antigenică de către celulele SI, majoritatea explicînd fenomenele pe baza observațiilor efectuate cu

* Aspectele comentate aici sînt reluate în detaliu în cap. 21.

Ag nonself. În acest sens, s-a arătat că mecanismele de reglare se pot realiza prin :

— eliminarea Ag, proces esențial pentru imunoreglarea efectorilor ce acționează ca răspuns la introducerea în organism a factorului nonself. De exemplu, eliminarea și blocarea Ag (nonself) prin anticorpi neutralizează APC și stimulează fagocitarea Ag specifică ;

— blocarea determinanților antigenici (a epitopilor), proces asemănător cu fenomenul expus anterior, frecvent întîlnit în imunitatea antitumorală în care Ag sînt acoperite de anticorpi. În felul acesta, APC nu mai pot „privi" la factorul declanșator (la Ag) ;

— blocarea reactivității celulelor T de tip ajutător și a efectorilor celulari de către factori supresori secretați și eliberați în mediu de celulele T_S. De altfel, raportul dintre limfocitele T_H și T_S (cunoscut și sub denumirea de *balanță clonală*) este esențial pentru înțelegerea anumitor procese imunopatologice ;

— viața scurtă a celulelor efectoare este un factor indirect de autoreglare ; dacă nu mai există stimul antigenic, celulele efectoare mor, iar funcția lor dispare.

Toate aceste mecanisme de feedback nu pot explica însă numeroasele aspecte imunologice : existența așa-numiților autoanticorpi naturali, a anticorpilor naturali, a antiantigenelor self, a mecanismelor intime ale toleranței imune etc. Pentru explicarea acestora a fost emisă teoria care consideră că prin determinanții antigenici (idiotopuri) ai fiecărei Ig și prin situsurile complementare (paratopuri), Ig se găsesc legate cîte două (fig. 17.7, 17.8), formînd o rețea imună (vezi p. 269). Mai mult, s-a dovedit că

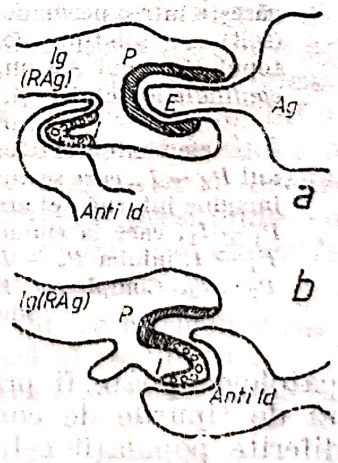


Fig. 17.7. — Entitățile funcționale ale regiunii hipervariabile a imunoglobulinelor.
Regiunea hipervariabilă a domeniului variabil al unei Ig conține două entități structurale : paratopul (*P*), care leagă epitopul (*E*) unui antigen (Ag), și idiotopul (*I*) de care se leagă un anticorp anti-idiotip (antiId). Există două ipoteze referitoare la relația structurală *P—I*. a) *P* și *I* sînt distincte structural ; b) *P* și *I* conțin structuri comune. *P* + *I* realizează stricta specificitate de legare a unei Ig de Ag. Prin aceste entități se realizează legăturile de tip idiotipic dintre Ig.

și alte celule care conțin receptori pentru Ag prezintă structuri de tip idiotop/paratop (adică prezintă un idiotip), ceea ce demonstrează că și ele fac parte din rețeaua imună. În acest fel, SI formează o rețea de mesaje

informaţionale de tip antigenic (sau idiotipic). Întregul sistem (reţeaua imună) se găseşte într-un perfect echilibru dinamic. Un element informaţional (mesaj) din exterior (Ag nonself) are capacitatea de a perturba specific reţeaua de mesaje informaţionale, care, prin mecanisme specifice (etapele I, II şi III din cadrul funcţionalităţii SI), poate reacţiona în vederea propriei reechilibrări.

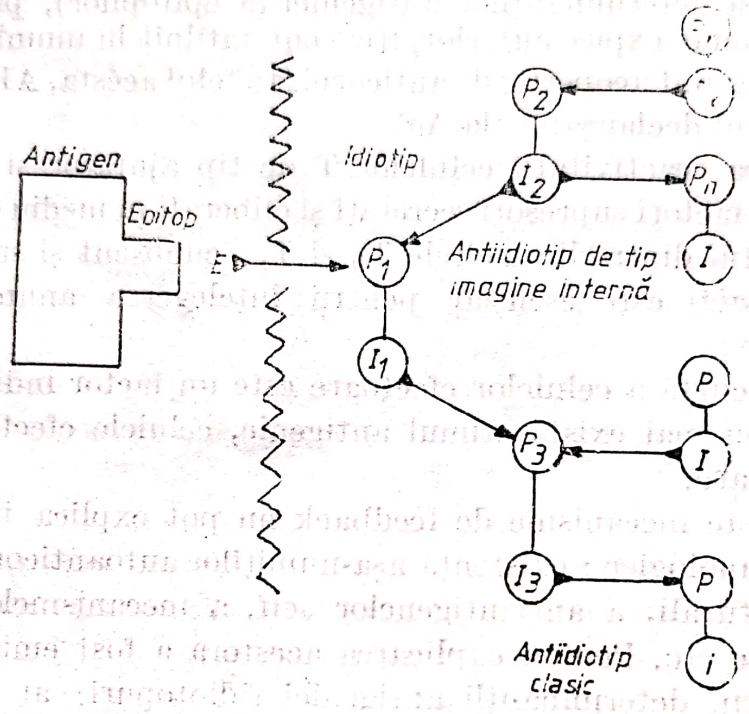


Fig. 17.8. — Reţeaua imună propusă de Jerne, în 1974. Prin paratopul (*P*) şi idiotopul (*I*) său o Ig este legată de idiotopul şi paratopul unei alte Ig, cu care participă la formarea unei reţele imunoglobulinice. Informaţiile culese din studiul Ig, adică al RAg de pe celulele B, pot fi extrapolate pe toate celulele, astfel că SI se găseşte într-o permanentă comunicare de tip antigenic (self) sau idiotipic constituită de această reţea. Epitopul (*E*) unui Ag nu face decît să strice echilibrul *cantitativ* al reţelei şi, prin aceasta, să stimuleze rearanjarea ei.
Între elementele reţelei există relaţii specifice : complexul $P_2 - I_2$, care seamănă prin I_2 cu E(Ag), este numit imagine internă ; el are capacitatea de a stimula clona $P_1 - I_1$, care la rîndul ei stimulează clona $P_3 - I_3$. $P_1 - I_1$ inhibă $P_2 - I_2$ şi este la rîndul lui inhibat de $P_3 - I_3$. Complexul $P_3 - I_3$ poartă numele de antiidiotip clasic.

Imunopatologia poate fi privită ca tulburarea reţelei informaţionale realizată de tipurile de comunicări (de tip idiotipic sau antigenic self) dintre diferite populaţii celulare (majoritatea aparţinătoare SI, dar, poate, şi altor populaţii celulare ale organismului). Modificarea echilibrului reţelei imune poate fi produsă prin :

— incapacitatea SI de a reveni la echilibrul stabil afectat de pătrunderea inadecvată în mediul intern a unor informaţii antigenice self sau nonself ;

— incapacitatea SI de a acoperi întregul spectru de Ag self (pe care, în mod normal, ar trebui să-l controleze, vezi. şi cap. 21), în cadrul deficitului în formarea unor elemente ce ar trebui să aparţină reţelei.

În oricare din cazuri, prezentarea clinică a tulburărilor va interesa efectorul (ligandul imun), dar tulburarea trebuie înţeleasă ca modificare a raporturilor normale dintre informaţiile idiotipice ale SI şi ale organismului în ansamblu. Concluzie : întreaga patologie imună poate fi privită prin prisma reţelei imune.

CONTROVERSE

Modalitatea de a privi fenomenele din cadrul SI ca multipli binari de intrare/ieşire a permis, poate mai mult ca în alte discipline biomedicale, apariţia unor concepte dihotomice, care s-au dezvoltat progresiv, favorizînd înţelegerea şi sistematizarea adecvată a fenomenelor experimentale şi clinice ce s-au acumulat într-un ritm debordant. SI conţine astăzi multe dualisme, vechi şi noi, unele uşor de înţeles, dar în neconcordanţă cu realitatea. Acestea din urmă creează confuzii, fapt pentru care vom analiza cîteva în acest capitol, iar pe celelalte în capitolele 19 — 22.

1) Unul dintre cele mai controversate dualisme în imunologie este cel care împarte *imunitatea, ca formă de protecţie a organismului, în specifică şi nespecifică* (Mota, 1981a ; Berceanu, 1981 ; Paul, 1983 ; Moraru, 1984) :

— *protecţia imunitară specifică, dobîndită sau de adaptare*, numită astfel pentru că necesită un contact prealabil al organismului cu „agresorul" şi pentru că răspunsul la acest prim contact este strict specific faţă de agresor şi numai faţă de el ; exprimă experienţa ontogenetică a individului ;

— *protecţia imunitară nespecifică* se referă la capacitatea înnăscută a organismului de a reacţiona împotriva bacteriilor, virusurilor etc., prin mijloace diverse, nespecifice ; exprimă experienţa filogenetică a speciei.

Privind prin prisma achiziţiilor recente în biologie, a fluxului de informaţie ce trece prin SI şi a concepţiilor antientropice apare evident că ceea ce se atribuia SI ca funcţie de protecţie trebuie înţeleasă, în primul rînd, ca fenomen de achiziţie, procesare şi stocare de informaţii, prin intermediul căruia se realizează un echilibru dinamic între organism şi mediu (intern şi extern). Mecanismele prin care se realizează achiziţia, procesarea şi stocarea de informaţii antigenice presupune cooperarea şi intercondiţionarea a numeroase celule şi molecule ; unele cu funcţii specifice vizavi de Ag, altele cu funcţii aparent nespecifice*.

Se admite ca strict specifică relaţia dintre antigen şi un antiantigen (de exemplu, un anticorp), element esenţial al reţelei imune. Dar, pentru realizarea unei astfel de relaţii sînt necesare o serie de etape la care parti-

* Noţiunea de nespecificitate este relativă în raport cu specificitatea idiotipică a unei singure clone celulare. În realitate, specificitatea şi nespecificitatea sînt noţiuni al căror conţinut se definitivează în cursul evoluţiei filo- şi ontogenetice. De exemplu, tripsina acţionează specific în scindarea legăturilor de tip peptidic al căror carboxil aparţine unui aminoacid bazic (Oeriu, 1974), dar acţionează nespecific în distrugerea a numeroase microorganisme care conţin în membrana lor tipul respectiv de legătură. În primul aspect, fenomenul este mai vechi filogenetic decît în cel de-al doilea.

Scanned with OKEN Scanner

cipă numeroase celule și molecule ce s-au dovedit a acționa mai larg, multe caracterizate ca nespecifice. De exemplu : terminarea sau definitivarea reacției imune „clasice" are loc prin intervenția unor molecule nespecifice implicate în numeroase reacții specifice de tipul complementului sau interferonului (agent antiviral) secretat de limfocite (celule specific antigen-reactive) sau a unor celule nespecifice ce acționează, de exemplu, în procese ca înglobarea și fagocitarea unor complexe antigen—ligand specific (Ig). Rezultă că în cadrul imunității considerată specifică între componentele sale specifice se intercalează componente nespecifice, care explică de ce împărțirea în imunitate specifică și nespecifică creează confuzie. Mai mult, unii dintre factorii nespecifici sînt secretați de către celule strict specializate în elaborarea de factori antiantigenici specifici. De exemplu, opsoninele „naturale", „nespecifice" (Cates, 1983), s-au dovedit a fi Ig secretate de celule strict specifice pentru sinteza lor.

Confuzii creează și diferențierea între termenii de imunitate (dobîndită) și rezistență naturală, afirmîndu-se (Mesrobeanu, 1975a) că ultima reprezintă totalitatea factorilor umorali și celulari nespecifici care asigură protecția înnăscută a unui organism contra unor agresiuni externe. Factorii umorali și celulari fac parte din patrimoniul ereditar al speciei sau liniei genetice căreia îi aparține organismul în cauză. În realitate, și imunitatea (dobîndită) este naturală, și ea concură la rezistența organismului, și ea este înscrisă sub formă de mesaj genetic în genotipul fiecărui individ. Deci, din acest punct de vedere, și capacitatea de reacție specifică la agresor este tot înnăscută, avînd un determinism genetic bine precizat.

Reamintim că imunitatea include totalitatea mijloacelor de comunicare (a tuturor moleculelor și celulelor) dintre diversele elemente celulare antigen-specific reactive, care, în ansamblu, alcătuiesc rețeaua imună; este evident că evenimentele care au loc în cadrul ei sînt evenimentele care au loc în cadrul SI.

Elementele nespecifice moleculare (lizozimul, complementul etc.) și celulare (PMN, macrofagele, limfocitele NK etc.) aparțin și ele rețelei imune, respectiv SI (Chiorean, 1983). În sprijinul acestei afirmații există o serie de argumente, unele amintite deja :

— mulți factori nespecifici sînt sintetizați și secretați de celule aparținînd SI (interferonul, unele limfokine etc. secretate de limfocite);

— numeroși factori moleculari și celulari nespecifici sînt imunogeni pentru alte organisme; în plus, SI răspunde similar la acțiunea Ag self și nonself (Avrameas, 1983; Rosenkrantz, 1985). Înseamnă că factorii nespecifici se pot comporta ca Ag self. Or, este dovedit (Kunkel, 1983) că Ag self sînt în relație cu liganzi imuni specifici (Ig); apare evident că și ei fac parte din rețeaua umană;

— unii dintre multiplii factori nespecifici prezintă un anumit grad de specificitate. De exemplu, din marea masă neomogenă a macrofagelor numai unele (10—70%) prezintă funcție specifică de celulă prezentatoare de Ag (Paul, 1983); altele au capacitatea de a recunoaște direct, fără intervenția unor factori limfocitari (de exemplu, Ig), celule-țintă (de exemplu, unele celule tumorale). Este deci vorba de o recunoaștere strict specifică (?) (Nathan, 1980);

Scanned with OKEN Scanner

— funcţionalitatea normală a elementelor specifice ale SI nu se poate realiza decît în prezenţa sau cu cooperarea factorilor aparent nespecifici.

În concluzie, putem considera că :

— noţiunea de SI se suprapune celei de reţea imună ;

— nu se poate vorbi de imunitate specifică şi nespecifică, ci de compartimente specifice şi aparent nespecifice (fig. 17.9) ;

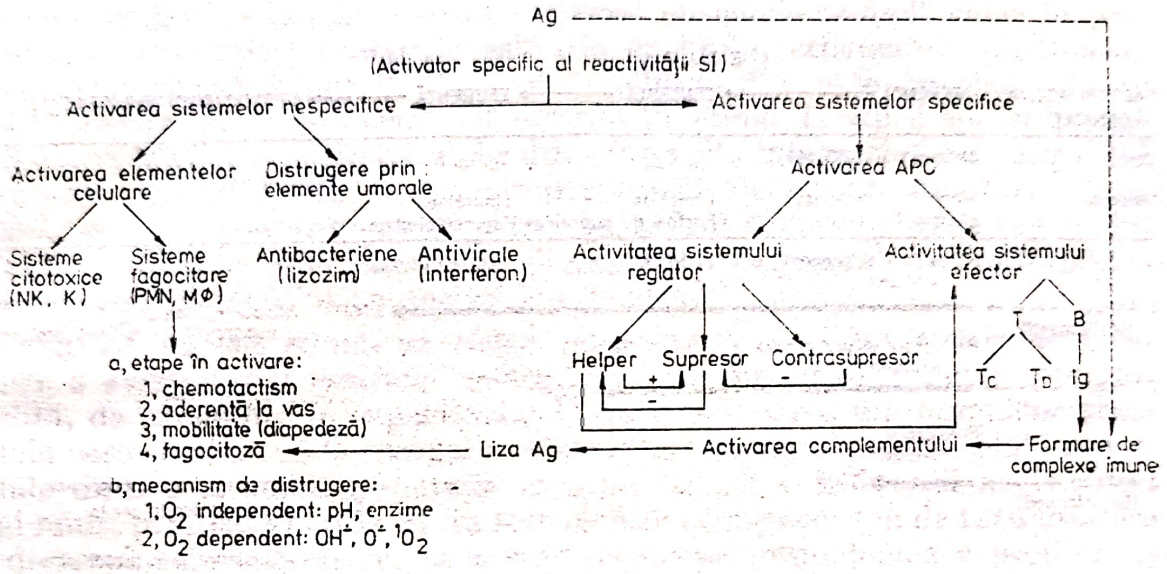


Fig. 17.9. — Activarea compartimentelor SI prin antigen.
Compartimentul specific este format din sistemul de celule reglatoare şi efectoare (T şi B), iar compartimentul nespecific, din elemente celulare citotoxice şi fagocitare, precum şi elemente moleculare (sintetizate de primele (?)) cu acţiune antibacteriană şi/sau antivirală. Aceste compartimente acţionează în consens, elementele lor făcînd parte din reţeaua de informaţii biostructurale ale organismului.

— reţeaua imună (= SI) înglobează totalitatea factorilor şi a mecanismelor dobîndite în cursul filo- şi ontogeniei, care acţionează concordant în vederea recepţionării, procesării, stocării şi eliminării informaţiilor de tip structural (Ag, hormoni, lipoproteine etc.).

2) *Problema specificitate — nespecificitate se leagă organic de cea a cuplului antigen — imunogen şi de cea a întinderii sferei de acţiune a stimulului activator :*

— noţiunea de imunogen se referă la o moleculă sau la un ansamblu de molecule capabile să declanşeze un efect imun, să determine evidenţierea funcţionării SI (Humphrey, 1982) ;

— noţiunea de antigen se referă la un complex care are capacitatea de a se lega *in vitro* de un receptor antigenic (ligand imun).

Termenul de imunogen a generat pe cel de *responder* şi *nonresponder ;*

— noţiunea de *responder* se referă la un Ag(imunogen) care are capacitatea de a declanşa răspunsuri imune şi care, în funcţionalitatea SI, aparţine etapei a treia, efectoare, evidenţiată prin elaborarea de Ig sau de celule citotoxice ;

— noţiunea de *nonresponder* se referă la acel imunogen care determină o reacţie numai la nivelul celulelor ce funcţionează în etapa a doua a SI, adică în etapa de integrare şi procesare a Ag (Benacerraf, 1979). Extrapolînd fenomenele ce se petrec în etapa a doua şi a treia ale SI la cele ce se petrec în „rezistenţa naturală", în aşa-zisa imunitate nespecifică, ajungem la concluzia că există imunogene care nu activează decît celulele din etapa I (fig. 17.10), fără ca celelalte celule să fie activate; procesul se opreşte la acest nivel pentru unele Ag şi depinde de relaţia

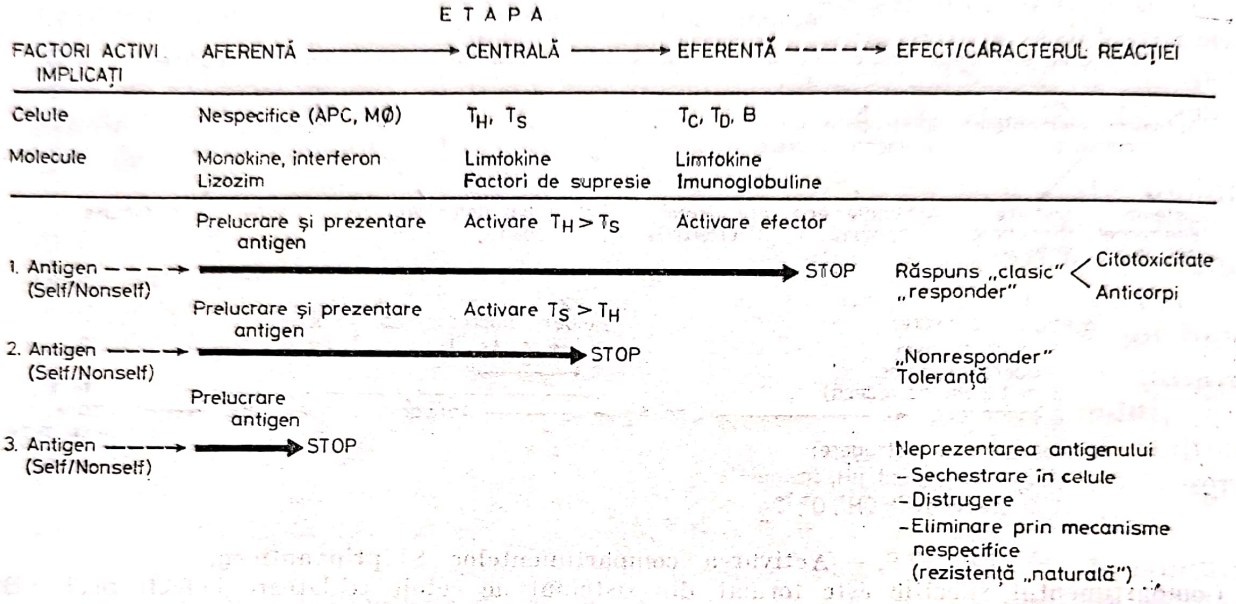


Fig. 17.10. — Tipuri de prelucrare a informaţiei antigenice (soarta Ag) în cadrul fluxului informaţional al funcţionalităţii sistemului imun.

1. În mod „clasic" s-au descris reacţii antiantigenice ce ajung pînă la stadiul de efector tipic. Aceste reacţii sînt evidenţiate prin apariţia de anticorpi şi de celule cu citotoxicitate. În acest caz, organismul respectiv este *responder* pentru un imunogen dat, adică răspunde printr-un efect care în mod „uzual" se observă în laborator. Această caracteristică este valabilă atît pentru Ag nonself (fenomen observat de mult), dar şi pentru Ag self, care aparţine reţelei imune; faţă de aceasta din urmă există, cel puţin la nivelul Ig, un răspuns relativ limitat, pentru că s-a dovedit că există autoanticorpi în mod fiziologic pentru o mulţime de proteine circulante, ca şi pentru alte structuri (de ex., receptori hormonali).

2. În cazuri speciale (sisteme experimentale) există posibilitatea ca introducerea unui imunogen să nu ducă la formarea de compuşi efectori (Ig sau celule citotoxice). Cu toate acestea, s-a observat că anumite celule ale SI se activează. Acestea sînt celulele supresoare (T_S) care predomină în astfel de cazuri faţă de cele helper (T_H). În acest caz, organismul este numit *nonresponder*. În alte condiţii s-a observat (pentru alte sisteme experimentale) apariţia toleranţei faţă de anumite Ag (de tip nonself).

3. Într-o a treia situaţie (frecvent întîlnită în apărarea contra diferiţilor agenţi patogeni) nu există activarea lanţului informaţional decît aparent pînă în prima fază, în care celule „nespecifice" (macrofage, MØ, celule ce prezintă Ag, APC) reuşesc să distrugă Ag fără să-l mai prezinte celulelor din etapa II. În alte situaţii, Ag rămîne cantonat în aceste celule (devine sechestrat). Această a treia situaţie nu a fost încă încadrată în stimularea SI „clasic", fiind privită ca un fenomen neimun, deşi celulele care participă la el fac parte din SI, au origine comună cu celule considerate a aparţine SI, acţionează în unele etape considerate a face parte din funcţionalitatea SI. Credem că această schemă ipotetică pentru punctul al treilea deschide noi perspective în modul de a privi SI şi fenomenele legate de el. Ea este logică şi se încadrează în tiparul general admis pentru funcţionalitatea SI.

Motivul pentru care există diferenţe pentru fiecare din punctele 1, 2, 3 nu este încă pe deplin cunoscut, dar unele cauze pot ţine de Ag (vezi şi fig. 20. 3), ca şi de organismul în cauză (de ex., unele linii de şoareci sînt *responder* la polipeptidul GAL, iar altele nu).

Scanned with OKEN Scanner

biunivocă antigen (imunogen) — organism experimental. Această ipoteză, care nu a fost încă dovedită, leagă cunoştinţele despre etapele fluxului informaţional parcurs de Ag de cele clasice despre dualismul răspuns imun primar — răspuns imun secundar (vezi pt. 3) şi de noţiunile specificitate — nespecificitate.

S-a afirmat că celulele „nespecifice" active în faza I a funcţionalităţii SI (macrofage PMN, NK) sînt capabile să recunoască structurile străine (Ghyka, 1975; Cates, 1983), care nu aparţin reţelei imune. Ele au capacitatea de a distruge un material antigenic nonself chiar în prezenţa unui material antigenic self (de exemplu, eritrocitele sănătoase), fenomenul sugerînd specificitate de acţiune. Nu este precizat de ce există celule care acţionează ca efector în etapa I, adică nu activează (cel puţin aparent) şi limfocitele din etapa II, integrativă, şi etapa III efectoare, specifică SI. Acest comportament de „scurtcircuitare" seamănă cu unele fenomene ce se petrec în cadrul funcţionalităţii sistemului nervos şi chiar a celui endocrin. El ar putea fi generat de repetabilitatea întîlnirii sistemului cu acelaşi tip de stimul*.

3) *SI nu este numai un sistem de apărare, ci şi un sistem de menţinere a homeostaziei mediului intern.* Această din urmă funcţie este dovedită, de exemplu, de capacitatea SI de a îndepărta din organism acele celule care se abat de la normal: celule infectate cu virusuri, celule uzate, celule dintr-o anumită populaţie care au suferit o influenţă nocivă etc. Mai mult, printre funcţiile SI au fost incluse şi capacitatea de recunoaştere şi de respingere a grefelor, ca şi supravegherea imunologică a proliferării celulelor neoplazice. De altfel, aceste funcţii au stat la baza clasificării fiziopatologice a bolilor SI (Berceanu, 1981):

— tulburarea procesării Ag nonself, cu expresia clinică a infecţiilor şi stărilor de hipersensibilitate;

— tulburări de procesare ale Ag self, cu expresia clinică de autoimunitate şi supraveghere imună deficitară care determină cadrul neoplaziilor.

Prin prisma noilor achiziţii teoretice din imunologie, pe baza ipotezei asupra reţelei imune, se poate admite însă că SI nu are capacitatea de a discrimina Ag self de cele nonself (Avrameas, 1983, 1986), deci *nu există o funcţie a SI legată de Ag nonself.* Explicaţia: acestea nu sînt recunoscute de organism decît în măsura în care se găsesc înscrise în repertoriul antigenic al propriului (Jerne, 1974; Urbain, 1979; Coutinho, 1980). Pe baza acestei explicaţii, se poate considera că funcţia SI este cea de a menţine un anumit echilibru între diferitele sisteme celulare ale organismului, printr-un flux continuu de transmitere a informaţiilor, prin mijloace specifice de comunicare (de tip idiotipic** şi receptorial), informaţii care

* Pentru SN, succesiuni identice de cuante de energie; pentru SE, modificări în acelaşi sens ale unor constante metabolice (umorale); pentru SI, o anumită structură cu proprietăţi imunogene. De exemplu, învăţarea sau apariţia unor automatisme pentru SN: reglarea directă substrat—hormon (sistem glicemie—insulină, calcemie—parathormon), fără intercalarea sistemului hipotalamo-hipofizar (Pereţianu, 1985 a) pentru SE; pentru SI este ipoteza formulată anterior şi reprezentată grafic pe fig. 17.10 pt. 3.

** Idiotipul unui ligand imun (Ig) este reprezentat de acel fragment din structura ligandului caracteristic unei singure clone celulare.

se constituie într-o rețea. Orice element nou apărut în rețea poate fi integrat ei sau poate fi eliminat, în funcție de factori încă necunoscuți. În cadrul cercetărilor clinice și experimentale s-a reușit, de mult, evidențierea fenomenului de eliminare a Ag (în cadrul „răspunsului imun") și, de curînd, a celui de comunicare între clonele celulare prin intermediul unor factori din SI (Ig, alți RAg) (în cadrul „rețelei imune").

Precizăm că :

— în etapa actuală nu se poate evidenția decît fenotipia funcției de bază, adică funcția care conduce la diversificarea rețelei organismului ;

— funcția SI este cea de antientropie și diversificare a organismului. Fenotipic ea poate fi considerată ca fiind capacitatea de a delimita selful de nonself, deși, în mod real, celulele SI nu au această capacitate.

Modalitatea de a „ține sub control" Ag care apar în mediul intern depinde de capacitatea adecvată de recunoaștere a acestora. Setul de elemente care concură la recunoașterea Ag poartă numele de paratopi, iar suma acestora reprezintă repertoriul de liganzi imuni ai unui organism. Repertoriul este complet, degenerat și redundant, în sensul că un paratop poate recunoaște mai mulți epitopi, iar un epitop poate fi recunoscut de mai mulți paratopi*.

4) Funcționalitatea SI a fost studiată mai mult din punctul de vedere al Ag străine de organism (nonself). Față de aceasta, SI reacționează diferit, după cum sînt la primul, la al doilea sau la al n-lea contact. Pe această bază s-au formulat noțiunile de *răspuns imun primar* (reactivitatea la primul contact cu Ag) și *răspunsul imun secundar* (reactivitatea la contactele ulterioare). Tot în acest context a fost formulată noțiunea de *memorie imunologică*.

Fenomenele enumerate sînt aparent diferite numai pe plan temporal (cronologic), prin rapiditatea (lipsa perioadei de latență a răspunsului imun secundar), prin titrul crescut al factorilor antiantigenici, respectiv concentrația crescută de anticorpi, și prin timpul mai lung de înregistrare a anticorpilor.

Pe plan informațional, cele două tipuri de răspuns nu sînt diferite, deși în cazul răspunsului primar se sintetizează mai mult IgM, iar în cazul răspunsului secundar, IgG, pentru că specificitatea antiantigenului sau a ligandului (regiunea Fab) este aceeași) (fig. 17.11). În plus, există răspunsuri imune secundare, mai scăzute din punctul de vedere al titrului de anticorpi și al rapidității instalării lui decît unele răspunsuri primare. Astfel de răspunsuri pot fi întîlnite în clinica „alergologică". Este vorba de fenomenele ce apar prin hiposensibilizare specifică (Claman, 1982).

Actualmente este unanim admis că SI acționează în mod similar, adică prin aceleași mecanisme, pe baza aceluiași flux de prelucrare a informației antigenice, în primul rînd, pentru prelucrarea Ag self. Această prelucrare este continuă, nu presupune contacte prin boală sau experiment. De aceea, se poate considera că termenul de răspuns imun primar/secundar ar trebui acceptat cu rezerve și numai pentru Ag nonself, iar răspunsul imun ar trebui înțeles ca *reactivitate permanentă*. Atunci cum

* Repertoriul imun (mai exact de liganzi imuni) seamănă cu repertoriul codonilor și cu modalitățile de codificare a polipeptidelor.

se explică lipsa unei reactivităţi diferite de tip primar şi secundar pentru Ag self sau cum se explică existenţa unei memorii imune ce nu se exteriorizează prin creşterea numărului de efectori faţă de Ag self? În acest caz, se poate emite ipoteza (plauzibilă) conform căreia răspunsul imun

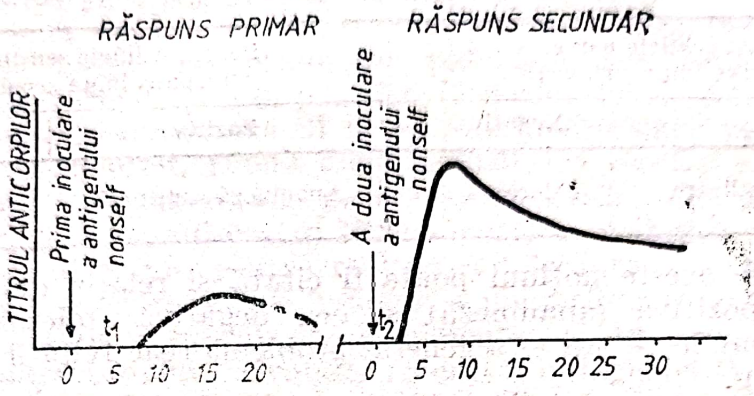


Fig. 17.11. — Dinamica titrului de anticorpi (Ig) după administrarea (experimentală-clinică) a unui Ag nonself. t_1 = interval de latenţă pentru prima inoculare; t_2 = interval de latenţă pentru a doua inoculare.

Cinetica „răspunsului primar" la Ag nonself este caracterizată printr-o perioadă de latenţă între inoculare şi apariţia anticorpilor specifici, cu durată de aproximativ 6—14 zile. Titrul anticorpic este relativ mic, creşte puţin, pentru a intra în declin numai după cîteva zile. La o a doua administrare, răspunsul este foarte puternic. Intervalul de latenţă este scurtat la 2 — 3 zile, concentraţia de anticorpi este foarte mare şi creşterea nivelului anticorpic este relativ bruscă. Mai mult, nivelul crescut de anticorpi se menţine de 4—5 ori mai mult decît în primul caz. Acest al doilea răspuns este numit şi „anamnestic", sugerînd că organismul îşi aminteşte de caracteristicile Ag şi reacţionează mai puternic la el. Acesta este fundamentul experimental pe baza căruia s-a definit termenul de memorie imunologică (pozitivă): rapiditate şi intensitate crescute faţă de antigen (nonself).

primar faţă de Ag self constă în formarea de comunicări între elementele reţelei, adică formarea reţelei ca atare, iar existenţa ei ar fi, de fapt, un răspuns imun secundar permanent, mai ales dacă admitem că orice stimulare idiotipică generează memorie (Tokuhisa, 1985). În ultimul caz nu există titruri mari de antiantigene (Ig), dar există poate, o rapiditate crescută şi o reglare fină la titruri joase, fenomene ce determină reactivitatea imună de tip *toleranţă* (care nu este nicidecum un proces de inactivare sau pasivitate sau un nerăspuns imun, ci cel mai tipic răspuns imun, pînă la atingerea stadiului III nespecific din cadrul funcţionalităţii SI).

5) Tipurile diferite de răspuns imun faţă de Ag a creat *dualismul semnalelor pozitive şi negative în activarea celulelor SI* (Claman, 1982) (tabelul 17.II): activarea de tip pozitiv poate conduce la inducţie (sen-

sibilizare*) (*priming*) sau la anamneză (*boosting*) în funcție de antecedența contactului cu Ag; activarea prin semnal negativ poate determina toleranță sau desensibilizare.

Tabelul 17.11

Semnale pentru celulele sistemului imun în relație cu reactivitatea imună la un prim contact cu Ag față de contactele ulterioare cu același Ag

Pentru celulele naive (răspuns imun primar)		Pentru celulele sensibilizate (răspuns imun secundar)	
Pozitiv	Negativ	Pozitiv	Negativ
Inducție=sensibilizare	Toleranță	Anamneză=memorie	Desensibilizare

Legat de aceste noțiuni poate fi citată și relația dintre memoria imunologică pozitivă (anamneză) și cea negativă (toleranță). Relația dintre a răspunde + sau — a generat problema reactivității și toleranței SI față de Ag.

Din punct de vedere semantic, toleranța (DEX, 1975) înseamnă: a trece cu vederea, a suporta, a răbda, a fi indulgent și îngăduitor. Acest sens aplicat la SI caracterizează lipsa de reactivitate, adică pasivitatea sa. Cu alte cuvinte, toleranța imunologică ar însemna „lipsa de răspuns imun" din partea unui organism supus condițiilor care în mod obișnuit permit declanșarea răspunsului imun (DEI, 1981). Această semnificație presupune, de la început, o intervenție din afară asupra organismului sau, în cel mai bun caz, boală (lipsa de criterii ferme pentru definirea toleranței a condus la interpretări diferite ale aceloraşi fapte, chiar de către aceiași autori (Mesrobeanu, 1975 a,b), care afirmă în aceeași lucrare, că „lipsa de răspuns față de un anumit agent patogen nu poate constitui un fenomen imunologic, ci un proces de rezistență naturală — înnăscută").

Toleranța nu trebuie înțeleasă ca incapacitate a celulelor SI de a produce efectori imuni (etapa III specifică a SI), nu ca lipsă de reactivitate; ea este un proces activ de tip „clasic" (fig. 17.10, pt. 1); chiar și față de Ag self se formează efectori imuni. Dacă termenul rămîne cel cu înțeles vechi, de incapacitate de a produce efectori imuni pentru a nu produce leziuni în organism, atunci toleranța față de self nu există, pentru că, în cadrul rețelei, SI răspunde, în mod fiziologic, prin Ig și RAg de pe limfocitele T, la Ag self (Avrameas, 1983; Rosenkrantz, 1985). Înseamnă că afirmația conform căreia toleranța exprimă lipsa elementelor ce asigură în mod obișnuit „memoria" (de tip Ag nonself) este și

* Sensibilitatea caracterizează reactivitatea normală a organismului la acțiunea unui Ag (după o primă inoculare). Abaterea de la normal, în sensul unui răspuns „zgomotos", „lezional", caracterizează hipersensibilitatea. Înseamnă că sensibilizarea este un fenomen fiziologic, iar hipersensibilizarea indică patologicul reactivității imune. Termenul de „alergie" este sinonim cu cel de hipersensibilitate (Middleton, 1983). Utilizarea acestor termeni în mod neadecvat a dus la confuzii.

Exprimarea efectorilor imuni (etapa III) în cadrul reactivității SI, față de momentul administrării Ag, poate fi mai rapidă sau mai lentă: reactivitatea precoce a fost numită „imediată", iar cea tardivă „întîrziată", denumiri care nu explică în nici un mod caracterul efectorilor sau al tipurilor de celule implicate în reacție. Mai mult, există numeroase forme intermediare de reactivitate între imediat și întîrziat. Dacă activitatea imediată sau întîrziată ies din cadrul fiziologicului, ele au fost denumite hipersensibilitate imediată/întîrziată.

mai nepotrivită, pentru că toleranţa nu este lipsa memoriei imunologice faţă de Ag self.

Deci, toleranţa imună poate avea două sensuri :

— tot ceea ce aparţine reţelei imune şi se încadrează astfel în reactivitatea normală faţă de Ag self generează „toleranţă" ;

— incapacitatea de a răspunde la un Ag nonself generează toleranţă imună dobîndită.

Aceste două sensuri nu sînt compatibile cu aceleaşi mecanisme. Mai mult, cel de-al doilea sens presupune patologie prin tulburarea mecanismelor imune normale şi prin paralizie la doze mari de Ag.

Repetăm că reactivitatea SI la Ag este identică atît pentru Ag self, cît şi pentru Ag nonself. Diferă doar intensitatea reacţiei şi mecanismele de reglare fină a proceselor, generarea de titruri mici de antiantigenice (de ex., Ig), în primul caz, şi titruri mari, în al doilea. Din această cauză, de-a lungul anilor, pentru realizarea toleranţei s-a creat impresia, astăzi infirmată, a supresiei permanente a unor clone interzise. Procesul este invers : pentru o supraveghere eficientă a Ag self sînt permise toate clonele organismului dezvoltate în cursul ontogeniei (Wigzell, 1977). Tulburarea fenotipică întîlnită în practica clinică şi experimentală ţine de cantitatea antiantigenului (Ig), care poate activa calea efectoare „nespecifică" a SI (complement, fagocitoză, limfokine) (Talal, 1983).

6) *Dualismul răspuns imun mediat umoral — răspuns imun mediat celular* are la bază o concepţie limitată. Este indiscutabil că orice structură moleculară care circulă umoral este produsă de elemente celulare. În speţă, Ig sînt secretate de limfocitele B, în cooperare cu alte tipuri celulare, în contextul unor numeroşi factori moleculari (interleukine, limfokine ş.a.). Există alţi mulţi factori imuni care circulă prin umori, ca, de exemplu, mediatorii celulari eliberaţi de macrofage şi limfocite T, dar aceştia nu au fost încadraţi, pentru motive care ne scapă, în imunitatea mediată umoral. Iar dacă funcţionalitatea SI este privită în sensul de efector strict, atunci chiar „finalitatea" reacţiei umorale dintre Ag şi Ac este desăvîrşită finalmente de celule fagocitare şi macrofage. Mai mult, imunitatea mediată celular acţionează, în anumite componente ale sale, numai prin elemente moleculare, ca, de exemplu, ADCC (citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi). Iată cîteva aspecte care ne permit să considerăm că împărţirea în imunitate mediată celular şi umoral este improprie.

7) Dualitatea în sistemul imun se extinde la *organele limfoide*, care sînt împărţite în primare şi secundare, din punct de vedere atît morfologic, cît şi funcţional.

— *Organele limfoide primare* sînt caracterizate prin capacitatea de selectare şi maturare a unor linii şi clone celulare specifice, pentru diferitele funcţii limfocitare : timusul, pentru celule ce vor deveni timodependente şi vor avea funcţii helper, de supresie şi de citotoxicitate, iar bursa şi/sau echivalentele sale la mamifere vor da naştere celulelor cu capacitate de imunoglobulinogeneză. În organele limfocitare primare are loc procesul de prezentare a Ag self şi de generare a reţelei imune.

— *Organele imune secundare* (ganglioni limfatici, splină, plăcile Payer, amigdalele etc.) sînt implicate în procesele de înlăturare a elementelor antigenice ce perturbă reţeaua imună.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 18

Substratul morfologic al sistemului imun *

„Ceea ce astăzi pare aproape incredibil este faptul că în urmă cu douăzeci de ani era greu chiar și de suspectat că limfocitele mici au ceva comun cu sistemul imun, în timp ce acum știm că ele *sînt* sistemul imun sau cel puțin 98% din el".

N.K. Jerne

Substratul morfologic al imunității este reprezentat de un țesut derivat din mezoderm, denumit — după principalul său component, limfocitul — țesut limfoid. Literatura ultimilor ani utilizează din ce în ce mai frecvent termenul de *limfon*, care semnifică totalitatea organelor limfoide, primare și secundare, precum și celulele componente corespunzătoare care au funcția de a promova recunoașterea antigenică și de a disemina memoria acestei recunoașteri pe plan atît molecular, cît și celular.

Țesutul limfoid este prezent în organism sub forma unor structuri anatomice specializate și distincte (timus, ganglioni limfatici, bursa lui Fabricius — la păsări, splină, amigdale), ca și de enclave limfoide histologic delimitabile în masa altor organe, sisteme sau țesuturi (măduvă osoasă, plăci Payer) sau chiar ca celule diseminate printre elementele celulare ale altor organe și sisteme (mucoasa aparatului respirator, piele, tub digestiv etc.). El asigură, prin mijloace variabile, la care participă elemente cu mare grad de specificitate („imunitate specifică") și elemente aparținînd nivelului enzimatic al apărării („imunitate nespecifică"), homeostazia imunologică a mediului intern, constanța compoziției moleculare a elementelor structurale și funcționale ale organismului, a ceea ce aparține Ag self.

I. TIPURILE CELULARE CARE PARTICIPĂ LA ELABORAREA REACȚIILOR IMUNE

A. Celulele care aparțin sistemului limfoid

Indiferent de localizare, țesuturile limfoide cuprind un număr de tipuri celulare a căror participare la procesele imune pare definitiv dovedită.

Limfocitul mic, figura centrală a sistemului imun, are diametrul de 7—10 μm și nucleul mare, comparativ cu cantitatea de citoplasmă foarte redusă. El posedă un reticul endoplasmatic rudimentar și un număr redus de organite (organele) funcționale. În plus, se caracterizează printr-o deosebită motilitate (ecotaxis), avînd capacitatea de a pătrunde și străbate pericarionul altor celule (endoteliale, macrofag, celule-susă timice), fără a le perturba activitatea (Mota, 1981 a).

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în cadrul bibliografiei generale, la sfîrșitul secțiunii V.

Scanned with OKEN Scanner

Populația celulelor care au aspectul morfologic al limfocitului mic prezintă, în realitate, un mare grad de eterogenitate biologică și funcțională, care se evidențiază prin numeroși parametri structurali și funcționali. În prezent, aceștia permit individualizarea unor populații și subpopulații, mai mult sau mai puțin omogene, cu funcții bine definite în secvența de reacții biologice care caracterizează reactivitatea imună. Criteriul clasic de analiză morfologică, cu ajutorul microscopului optic, este depășit pentru definirea unor afecțiuni atît de diverse ce implică aparent același tip de celulă limfocitară. În acest domeniu, necesitatea unei cît mai aprofundate caracterizări morfofuncționale a condus la una dintre cele mai importante achiziții teoretice ale ultimilor 20 de ani: separarea, în cadrul marelui grup de limfocite mici, a populațiilor limfocitare T, B și nule *(null lymphocytes)*, care pot fi astăzi diferențiate printr-un număr extrem de mare de parametri structurali și funcționali (tabelul 18.I).

Limfocitul B (B, de la proveniența la păsări din bursa lui Fabricius, iar la mamifere din măduva osoasă *(bone marrow)* și ficatul fetal, organe limfoide primare). Este celula precursoare a plasmocitului, celulă secretantă de anticorpi (Ig) și se caracterizează prin capacitatea de a sintetiza Ig care sînt localizate atît în citoplasmă, cît și pe membrana celulară. Acestea din urmă reprezintă receptorul de recunoaștere al Ag (RAg). Limfocitul B posedă receptori membranari pentru segmentul Fc al Ig și pentru componenta C3b a complementului, răspunde mitogen la lipopolizaharidul extras din *E. coli* (LPS) și la *pokeweed mitogen*—PWM (substanță extrasă din cîrmîz), este sensibil la ciclofosfamidă și la cortizol (hidrocortizon) și relativ insensibil la serurile antitimocit și la majoritatea serurilor antilimfocitare.

Limfocitul B ocupă zone topografice distincte și bine precizate în organele limfoide secundare (foliculii limfatici, corticala externă și medulara în ganglionii limfatici și zona marginală a pulpei albe din splină), o pondere redusă în *poolul* limfocitar circulant circa 20—30% în sîngele periferic, sub 10% în canalul toracic) și este absent în timus.

Limfocitul T (T, de la proveniența din timus, organ limfoid primar, atît la păsări, cît și la mamifere). Este o celulă cu activitate funcțională complexă, participînd atît la elaborarea de efectori umorali (limfokine), cît și la edificarea răspunsului imun „mediat celular" (tabelul 18.II). El posedă o poziție-cheie în controlul cantitativ și calitativ al reacțiilor imune (Aisenberg, 1981) și se caracterizează prin:

—markeri de membrană (caracteristic și esențial este Ag Thy-1);

—receptori pentru hematiile de berbec—oaie, cu care rozetează spontan, în lipsa oricărei sensibilizări imune prealabile (rozetare E), element definitoriu pentru calitatea de limfocit T;

—limfocitul T activat pare a conține receptori pentru fragmentul Fc al IgG (Pichler, 1978);

—capacitatea de a răspunde mitogen la fitohemaglutinină (PHA), concanavalină A (Con A) și PWM și de a nu răspunde la LPS;

—sensibilitate marcată la serurile antitimocit și anticreier (în prezența complementului);

Tabelul 18.1
Unele caracteristici ale limfocitelor T şi B

	Limfocit T	Limfocit B	Observaţii
I. Pondere şi localizare în organele limfoide :			
— timus	100 %	0 %	
— sînge periferic	70 %	30 %	
— canal toracic	90 %	10 %	
— ganglion limfatic	paracorticală	corticală externă, medulară	
— splină (pulpa albă)	periarteriolar	zona periferică	
— foliculi limfatici	0	100 %	
II. Aspect morfologic	neted, rari microvili	frecvenţi microvili	date furnizate de microscopia cu baleiaj
III. Mobilitate electroforetică	rapidă	lentă	
IV. Markeri antigenici			
— θ(Thy-1)	+	−	prezent în creier; în cantităţi mici, în fibroblaşti şi celule cutanate
— Ly-1,2 3, 5	+	−	
— Ly-4	+	+	
— Ia	+	+	
— T.L.	+	−	exprimat numai la timocit
— PC_1	−	−	exprimat numai la plasmocit
— reacţie cu Ac din serul bolnavilor cu mononucleoză infecţioasă sau LED	+	−	
V. Receptori de suprafaţă :			
1. Pentru Ag :			
— imunoglobulinic	−	+	
— neimunoglobulinic (Ir)	+	−	
— heterodimer	+	−	
2. Hematii de oaie	+	−	prezent pe limfocitele B tratate cu neuramidază
3. Fc IgG	−	+	prezent pe limfocite T activate, macrofage
4. C3b	−	+	prezent pe granulocite neutrofile, macrofag şi trombocit
5. Virus rujeolic	+	−	
6. Virus Epstein-Barr	−	+	
VI. Răspuns la mitogene :			
— fitohemaglutinină (PHA)	+	−	induce elaborarea de MIF
— mitogenul de „cîrmîz" (PWM)	+	+	induce elaborarea nespecifică de IgM
— lipopolizaharidul din *E. coli* (LPS)	−	+	
— flagelină	−	+	
— ser anticreier	+	−	
— heteroantigene	+	+	
VII. Sensibilitate la :			
— ser antitimocit	+	−	
— ser antilimfocit din leucemia limfoidă cronică	−	+	
— hidrocortizon	−, +	+	
— ciclofosfamidă	−	+	

Tabelul 18.II

Funcţii ale limfocitelor T

Limfocitul T *in vivo* determină :	Limfocitul T *in vitro* determină :
Hipersensibilitate cutanată întîrziată	Producţie de limfokine
Respingere de alogrefă	Citotoxicitate împotriva celulelor-ţintă (alogrefă)
Rezistenţă la infecţii bacteriene, virale şi fungice	— Activarea prin limfocit T a macrofagelor şi neutrofilelor — Citotoxicitate împotriva celulelor infectate (cu virusuri)
„Supraveghere" imunologică	Citotoxicitate contra celulelor tumorale prin T_C şi NK
Funcţie „helper" (ajutătoare)	— Stimularea sintezei de Ig — Reglarea sintezei de Ig, eliberarea de limfokine (de T_H) — Reglarea citotoxicităţii, proliferării
Funcţie supresor	Eliberarea factorilor supresori : specifici şi nespecifici

— elaborarea, în urma stimulului, a unui număr mare de mediatori moleculari solubili (şi mai recent insolubili—lipide), cunoscuţi sub numele de limfokine.

Limfocitul T ocupă zone topografice distincte în organele limfoide secundare (altele decît cele în care se găsesc limfocitele B) : zona paracorticală în ganglionii limfatici, zona periarteriorală în pulpa albă a splinei. Limfocitele T reprezintă singura populaţie limfocitară din timus şi principala populaţie limfocitară circulantă : circa 70% din limfocitele sîngelui periferic şi circa 90% din cele prezente în canalul toracic.

Lucrările ultimilor 10 ani au evidenţiat existenţa unei importante eterogenităţi funcţionale a populaţiilor de limfocite T, care au roluri diferite şi reacţionează diferenţiat în numeroasele modele experimentale folosite. Pînă în prezent au fost mai bine conturate trei subpopulaţii de limfocite T : ajutătoare (helper—T_H), supresoare (T_S) şi citotoxice (T_C). În plus, în funcţie de modelul experimental utilizat, se mai descriu limfocite : amplificatoare (T_A), contrasupresoare (T_{CS}) şi limfocite implicate în imunitatea de tip întîrziat (T_D).

Primele două grupe (T_H şi T_S) sînt celule cu rol reglator, care activează în etapa II, centrală, de integrare, a funcţionalităţii SI ; la acestea se adaugă T_A şi T_{CS}. Cea de-a treia grupă(T_C) activează în etapa III, strict efectoare a funcţionalităţii SI. În aceeaşi etapă activează şi T_D (Miller, 1982) implicat în reacţia granulomatoasă şi „hipersensibilitatea tardivă".

—*Limfocitele* T_H ajută celulele efectoare în elaborarea unei reactivităţi adecvate faţă de Ag. Ele pot ajuta atît sistemele de celule B, care sintetizează şi apoi eliberează Ig, cît şi sistemele de celule citotoxice (T_C). În afara acestor acţiuni principale, s-a dovedit că celulele ajutătoare pot activa şi sistemele de celule supresoare (T_S) (Cantor, 1979) (fenomen care face parte din aşa-zisul circuit al balanţei clonale), ca şi unele celule care se

consideră a acționa nespecific (de exemplu, prin limfokine, activează unele celule NK, celule PMN și unele macrofage, vezi p. 184).

Timectomia antenatală provoacă mari dereglări în funcționarea tuturor celulelor pe care limfocitele helper le activează.

—*Limfocitele* T_A fac parte din grupa helper. Ele apar în sistemele experimentale caracterizate prin timoindependența limfocitelor B sintetizatoare de Ig. În aceste sisteme, celulele B pot sintetiza și elibera Ig, dar prin adăugare de limfocite T_A sinteza de Ig este atît accelerată, cît și augmentată.

—*Limfocitele* T_{CS} au fost relativ recent evidențiate în modelele experimentale (Green, 1983) în care țesutul utilizat, în majoritatea cazurilor, este cel digestiv. În aceste modele s-a observat că Ag activează simultan două categorii de celule: pe de o parte, pe cele supresoare și, pe de altă parte, unele celule care au capacitatea de a inhiba local, adică la nivelul mucoasei digestive, celule supresoare, adică limfocitele T_{cs} care nu sînt helper, nu ajută nici o celulă efectoare și nu au capacitate mare de migrare. Este important faptul că:

—celulele T_{cs} permit celulelor helper de „a deveni" areactive la acțiunea supresoare a celulelor T_S în cadrul reactivității imunologice locale declanșată de acțiunea Ag pătrunse prin tubul digestiv sau arborele bronșic;

—spre deosebire de celulele contrasupresoare, celulele supresoare (T_S), activate simultan de Ag pătrunse în tractul digestiv sau bronșic, au capacitatea de migrare, de traversare a laminei și de pătrundere în circulația generală. Aici acționează la nivelul organelor limfoide secundare, inhibînd reactivitatea imunologică la acțiunea Ag intrat pe cale digestivă. În felul acesta se declanșează un răspuns imun local într-o „mare de supresie".

—*Limfocitele* T_S există în echilibru cu cele helper. Acțiunea lor este atît de a limita răspunsul imun la acțiunea Ag nonself, cît și de a menține un raport adecvat între efectorii antiantigenelor self, nepermițînd distrugerea propriului organism.

—*Limfocitele* T_C, pe de o parte, sînt activate în prezența Ag și a celulelor helper și, pe de altă parte, au capacitatea de a acționa asupra Ag (în general, o celulă sau celule infectate) prin contact direct; clasic, ele reacționează la stimularea antigenică și pot fi inhibate specific de celulele T_S.

—*Limfocitele* T_D au capacitatea de a elibera factori cu efecte locale asupra unui număr mare de celule implicate în procesele inflamatorii. Ele seamănă mult cu limfocitele T_H, atît fenotipic, cît și funcțional, dar nu au capacitatea de a ajuta celulele B.

În afara limfocitelor B și T, în SI există și o serie de celule limfocitare diferite de liniile B și T, care prezintă caracteristici proprii. Acestea sînt celulele killer (K) și natural killer (NK), adică ucigașe și natural ucigașe.

—*Celula K (killer)* are caracteristicile morfologice ale unui limfocit mediu și își exercită funcțiile efectoare prin intermediul Ig. Ea posedă receptori pentru fragmentul Fc al Ig, prin acesta, se „apropie" de Ag pe care îl distruge ca și T_C (tabelul 17.I). Țintele atinse de celulele K sînt: limfocite, fibroblaști, eritrocite, celule infectate și, mai ales,

Scanned with OKEN Scanner

celule tumorale. Celulele K nu aderă la sticlă și nici la firele de plastic (nylon), nu secretă Ig și nici mediatori chimici, deși se aseamănă cu celulele B și MØ prin existența RFc.

—*Celula NK (natural killer)* reprezintă circa 1—2% din limfocitele circulante și a fost descrisă în cadrul compartimentului nespecific. Nu se cunoaște exact natura ei; nu se știe dacă este o celulă precursoare a celulei K sau reprezintă o linie independentă de limfocite. Posedă granulații mari, fapt pentru care este recunoscută ca limfocit cu granulații mari *(large granular lymphocyte)*. Acțiunea sa este asemănătoare cu cea a T_C, adică directă asupra țintei (celulă neoplazică) (Karre, 1980), dar se aseamănă cu celula K din punctul de vedere al factorilor de membrană, în special al receptorilor Fc (RFc). Ea nu acționează fagocitar, ci direct prin citotoxicitate.

Este interesant că în cadrul grupului de celule NK s-au descris mai multe tipuri celulare, astfel că grupul a devenit extrem de eterogen prin descrierea unui număr crescut de markeri, fapt ce a atras atenția asupra relativei specificități a grupului respectiv de celule (Warren, 1984; Yanagi, 1985).

Grupele de celule K și NK au fost numite „null", pentru că nu prezintă markerii uzuali ai limfocitelor B și T; ele nu posedă markerul Θ al limfocitelor T, și nici Ig de suprafață ca celulele B.

Discuțiile cu privire la diferențele dintre diferitele grupe de limfocite sînt generate de corelațiile lor morfofuncționale. Anumite modele experimentale și mijloace de investigație identifică diferite structuri morfologice. De exemplu, microscopia optică identifică culoarea; în modelele uzuale moderne se identifică markerii antigenici; în alte sisteme experimentale se evidențiază funcția celulară (cum ar fi secrețiile de factori umorali ș. a.).

Cele mai interesante și importante achiziții morfologice au fost furnizate prin studiul membranei limfocitare. Aceasta prezintă două tipuri de molecule, încastrate precum icebergurile în grosimea triplului strat lipidoproteolipidic. Este vorba de molecule cu funcție de ligand față de Ag, numite receptori pentru Ag (RAg), și molecule cu caracter funcțional (Allison, 1985) (de exemplu T3—vezi p. 35) sau numai fenotipic. Precizăm că acestora din urmă nu li se atribuia nici o funcție, dar este de presupus că ele au un rol în existența membranei.

În funcție de sistemele folosite s-au descris numeroși markeri, care nu sînt receptori pentru Ag (tabelele 18.III și 18 IV).

S-au încercat corelări între tipul markerilor și funcția fiecărui grup de celule, constatîndu-se:

— În sistemul OKT (Ortho, Pharmaceutical Corporation, Raritan, N.J., S.U.A.), limfocitele T_H sînt, în marea majoritate, OKT-4$^+$, în timp ce limfocitele T_S și T_C posedă ca marker specific OKT-8$^+$. Tipurile mature de limfocite T posedă un marker caracteristic OKT-3$^+$.

— În sistemele Leu (Becton-Dickinson & Co, Mountain View, CA, S.U.A.), celulele Leu-1$^+$ sînt helper, celulele Leu-1$^-$-23$^+$ sînt supresoare, iar celulele Leu-123$^+$ sînt precursoare.

— Alte sisteme consideră că celulele care posedă RFcμ sînt, probabil, celule T_H, iar cele ce posedă RFcγ sînt de tip efector — citotoxic (Pichler, 1878; Jensen, 1984), semănînd funcțional cu celulele K implicate în ADCC („citotoxicitatea dependentă de anticorpi"). Precizăm că, în baza

Tabelul 18.III

Principalii markeri prezenți pe suprafața celulelor T periferice (aparent) inactive

Marker	Metoda de detecție principală	% din celulele T*	Funcția presupusă
Receptori pentru eritrocite de berbec	rozetare	100	număr total de celule T
Receptor Fc pentru IgM (FcμR)	rozetare cu anticorpi IgM	60—70	helper, amplificatoare, precursori citotoxici
Receptor pt. IgG (FcγR)	rozetare cu anticorpi IgG	10—20	supresoare, K, NK
Receptor histaminic	aderență la coloană histaminică	10—20	supresoare
T_H1 (ser heterolog)	imunofluorescență	40—60	helper, amplificatoare
T_H2 (ser heterolog)	imunofluorescență	20—30	supresoare, precursori citotoxici
OKT 11 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	100	număr total de celule T
OKT 3 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	50—60	helper, amplificatoare
OKT 4		35—65	helper, amplificatoare
OKT 8,5 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	20—30	supresoare, precursori de celule citotoxice și alți factori T
Anti-Leu-1 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	95—100	număr total de celule T
Anti-Leu-2 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	20—40	supresoare, precursori citotoxici
Anti-Leu-3 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	40—60	helper, amplificatoare
Anti-Leu-4	imunofluorescență	100	număr total de celule T
3 Al (Ac monoclonal)	imunofluorescență	60—80	helper, amplificatoare, precursori supresori induși prin ConA
5/9 (Ac monoclonal)	imunofluorescență	15—20	helper, amplificatoare

* Procentajul de celule T aparținătoare unui anumit subgrup a fost calculat în funcție de celulele totale formatoare de rozete cu eritrocitele de berbec, presupuse a fi totalitatea celulelor T din sîngele periferic.

ConA = concanavalină A.

Tabelul 18.IV

Structuri membranare de suprafață (markeri antigenici) pe celulele NK umane (după Schmidt, 1985, modificat)

Antigen	Evidențiabil prin AMC izotip	Greutate moleculară (KD)	Expresie pe celule NK	Expresie pe celule nonNK	Rol funcțional	Observații
1	2	3	4	5	6	7
NKH 1	IgG 1	200—220	>95%	rare clone T ocazional LMA	necunoscut	
NKH 1_A	IgM	200—220	>95%	rare clone T ocazional LMA	necunoscut	— marker specific pentru NK — 12% din LP, 90% sînt LGL — tratarea cu anti-NKH1_A+ C distruge funcția NK — prezintă subgrupe: cu NKH2— 29%; cu T3—38%, cu T11 — 83%, cu Ia — 1% — împreună cu NKH2 constituie principalele forme fenotipice cercetate
NKH 2	IgM	120—60	~4%	bazofile	necunoscut	— marker specific pentru NK — 7% din LP — nu se deosebesc morfologic de celulele NKH1_A — prezintă activitate NK redusă — tratarea cu C + anti-NKH2 nu distruge funcția NK — prezintă subgrupe: au și T3 38%, T11 79%, Ia 3% — împreună cu NKH1_A determină existența a trei categorii de limfocite NK: NKH_A^+ $NKH2^+$; $NKH1_A^+$ $NKH2^-$; $NKH1_A^-$ $NKH2^+$

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18.IV (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
B71.3	IgM	45—65	>95	granulocite	RFc	
RIL-2	multipli	60	<5% pe iNK aNK	T, B, monocite	RIL-2	
T11	multipli	55	>80%	100% T și timocite	RRE	cuprinde trei subtipuri: — $T11_1$ reprezintă situsul de legare al limfocitului T pt. SRBC — $T11_2$ nu este legat de sistemul de legare, dar are aceeași distribuție tisulară — $T11_3$ apare după activarea celulelor $T11_2$
LFA-1	multipli	95—177	>96%	T, B, monocite	adeziune nespecifică	— nu participă la interacțiunea Ag—RAg — acționează independent de T3 și NKTa — există cazuri de pacienți cu funcție LFA-1 deficitară și activitate NK redusă
T3	multipli	20	<5%	100% T	structură asociată cu RAg	— acționează în contextul recunoașterii țintei — acționează independent de LFA-1 și NKTa
NKTa	IgG 1	90—43	citeva clone (JT 9, JT 12)	?	Ti-like(RAg)	acționează în contextul recunoașterii Ag, independent de T3, LFA-1, dar în cooperare cu T3
NKTb	IgG 1	90—43	citeva clone (JT 9, JT 12)	?	Ti-like(RAg)	acționează în corelație cu recunoașterea antigenică
TNK_{TAR}	IgG 2b	140—40	aNK 80%	<5% din iLP, mononucleare >80% din aLP și mononucleare	structură efectoare citotoxică	este un heterodimer prezent numai pe celulele active în timpul funcției de citoliză

T = limfocit T; B = limfocite B; LP = limfocite periferice; RFc = receptor pentru regiunea Fc a Ig; RIL-2 = receptor pentru interleukina-2; KD = kilodaltoni; NK = celule natural killer (a = activate, i = inactivate); LMA = leucemie mieloblastică acută; RRE = receptori pentru rozetele E; SRBC = eritrocite de berbec; LGL = limfocite cu granulații mari.

Scanned with OKEN Scanner

markerilor antigenici nu poate fi trasă o concluzie definitivă asupra funcţionalităţii celulare. De exemplu, există celule T4+ care sînt citotoxice, ca şi celule T8+ care par a fi helper (Fleischer, 1984). Au fost puse în discuţie (Mingari, 1982) şase motive pentru care există limite în aplicarea şi interpretarea datelor culese prin studiul markerilor antigenici :

— cei mai mulţi markeri, raportaţi unei anumite funcţii caracteristice unor anumite subpopulaţii de limfocite, nu sînt direct legaţi de capacitatea funcţională a subpopulaţiilor respective ;

— definirea populaţiilor limfocitare prin folosirea markerilor este cel mult operaţională. De exemplu, se presupune că celulele care formează rozete cu eritrocitele de berbec sînt celule T, fenomen care ar putea să nu fie corect în 100% din cazuri ;

— în cele mai multe situaţii, numai o fracţiune din celulele ce exprimă un anumit tip de marker antigenic manifestă funcţia atribuită întregului grup de celule ;

— exprimarea unui marker se poate schimba ca urmare a activării celulare sau prin diferenţierea ei ;

— exprimarea markerilor poate fi afectată şi prin metodele folosite pentru fracţionarea celulară. De exemplu, interacţiunea cu complexele imune poate modela în anumite celule expresia RFcγ ;

— capacităţile funcţionale atribuite unui grup cu un anumit marker pot fi operaţionale *in vitro*, dar incorecte *in vivo*.

Contrar acestor motive, s-au încercat numeroase corelaţii morfofenotipice cu funcţionalitatea tipurilor celulare studiate, atît pentru a putea înţelege anumite sindroame clinice, cît şi pentru a putea avansa în cunoaşterea modului de comportament al unor tipuri de celule faţă de anumite medicamente.

În afara markerilor antigenici, au fost folosiţi, pentru identificarea unui anumit grup de celule ale SI, şi markeri imunocitochimici (tabelul 18. V). Cei mai utilizaţi sînt markerii enzimatici şi anume, cei ai enzimelor implicate în metabolismul acizilor nucleici : purin - 5′ - nucleotidază (P5′N), adenozin deamidază (ADA), purinnucleotid fosforilază (PNP) şi terminal deoxinucleotidil transferază (TdT). Folosirea concomitentă

Tabelul 18. V

Markerii citochimici în sistemul imun

Tipul celular	Markerii			
	purin-5'nucleotidază	adenozin deamidază	purin-nucleotid fosforilază	terminal-deoxinucleotidil transferază
Limfocite T	++	++→+++	++	0
Limfocite B	++→+++	++	+→++	0
Timocite	+	++++	+	+
Macrofage	++	++	++	0

a markerilor imunochimici şi antigenici în imunopatologie, precum şi coroborarea informaţiilor culese prin aceste două metode de investigare permit o mai corectă clasificare a bolilor celulelor aparţinînd SI.

Limfoblastul este o celulă cu diametrul de 12 — 16 μm, nucleu relativ mare, conţinînd nucleoli bine delimitaţi, citoplasmă relativ abundentă, intens pironinofilă, cu un reticul endoplasmatic bine diferenţiat şi numeroşi ribozomi. Provine din limfocitul mic, T sau B, consecutiv stimulării acestuia, fenomen care a fost denumit „transformarea blastică" a limfocitului.

Limfoblastul prezintă o intensă activitate mitotică şi după un ciclu de 5—8 mitoze recapătă aspectul morfologic al limfocitului mic. Stimularea are loc ori de cîte ori un receptor de pe membrana limfocitului vine în contact cu ligandul specific: antigenul corespunzător clonei; seruri antiIg, PWM sau LPS, în cazul limfocitelor B; PHA, concanavalină A, PWM, SAL, în cazul limfocitelor T.

Limfoblastul este întîlnit în centrii germinativi din ariile B-dependente, în focarul histologic al reacţiilor de hipersensibilitate prin „mediaţie celulară", în limfa din canalul toracic, la scurtă vreme după administrarea locală a unui Ag, sau în culturile de limfocite stimulate specific sau nespecific. Este celula precursoare a imunocitelor efectoare şi a celulelor cu memorie.

Plasmocitul este o celulă cu morfologie caracteristică, cu nucleu excentric şi citoplasmă abundentă, intens pironinofilă, evocatoare a existenţei unui reticul endoplasmatic rugos, hipertrofiat la maximum, a unei abundenţe de complexe poliribozomale. Este celula efectoare a sistemului bursodependent, singura care sintetizează şi *secretă* Ig.

Tranziţia de la limfocit la plasmocit se întovărăşeşte şi de unele modificări ale structurii moleculare a membranei celulare. Receptorii pentru Ag, Fc şi C3b, se exprimă din ce în ce mai slab, pînă la dispariţie, făcîndu-şi în schimb, apariţia un Ag caracteristic acestui tip celular, denumit PC_1.

Plasmocitul este o celulă terminală, cu viaţă scurtă, incapabil de activitate mitotică. El se găseşte răspîndit în întregul ţesut conjunctiv, în medulara ganglionilor limfatici, în zona externă a pulpei roşii a splinei, în măduva osoasă, precum şi în submucoasa tractului digestiv şi respirator. Nu se găseşte niciodată în timusul normal.

B. Celulele care aparţin sistemului fagocitar mononuclear

Sistemul fagocitar mononuclear (SFM) este compus dintr-un mare număr de tipuri celulare distribuite în întregul organism (fig. 18.1), care, în ciuda eterogenităţii lor morfofuncţionale, prezintă o serie de caractere comune ce le deosebesc de sistemul fagocitar polimorfonuclear. Ele îşi au originea în promonocitele proliferante rapid din măduva osoasă, de unde trec, ca monocite, în sîngele periferic (Nathan, 1980). Aici rămîn circa 20—24 de ore, trecînd apoi în ţesuturi unde se fixează ca histiocite, celule Kupffer, microglii, macrofage alveolare, peritoneale etc. Sînt bogat reprezentate în leziunile granulomatoase (Peterson, 1984). Posedă o mare varietate de enzime hidrolitice care acţionează la un pH optim, acid sau neutru

(Nathan, 1980), localizate la nivelul lizozomilor şi al veziculelor Golgi, capabile să dezintegreze o mare varietate de molecule proteice, lipidice, polizaharidice şi acizi nucleici. Ca şi granulocitele neutrofile, conţin peroxidază şi generează H_2O_2. Aderă în mod caracteristic de suprafeţele de sticlă. Elaborează lizozim şi interferon. Membrana posedă receptori pentru FcIgG şi C3b, ca şi pentru o serie de factori solubili elaboraţi de limfocitul T (de ex., SMAF).

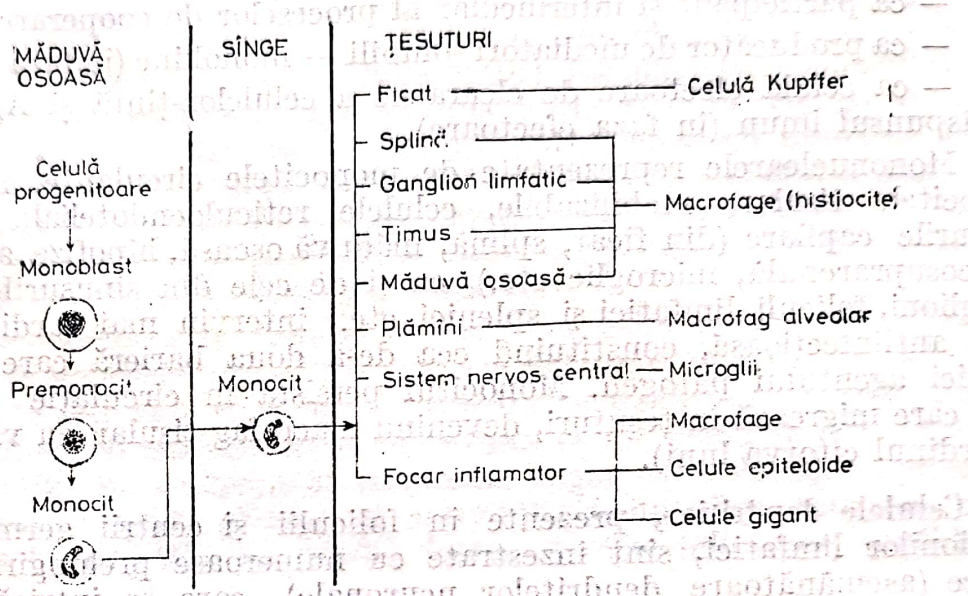


Fig. 18.1. — Răspîndirea tipurilor de celule macrofage care aparţin sistemului fagocitar mononuclear.

Din punctul de vedere funcţional, celulele SFM sînt dotate cu o deosebit de pregnantă abilitate de pinocitoză şi fagocitoză. Pe această caracteristică, se împart în trei categorii, potrivit etapei funcţionale în care se găsesc.

Fagocitul mononuclear în stare de repaus, al cărui tip caracteristic este reprezentat de monocitul circulant şi de histiocit.

Fagocitul mononuclear „activat" sub acţiunea unui mare număr de substanţe (produşi bacterieni (endotoxine), RNA bicatenar, limfokine sau adjuvanţi). În urma activării, suferă o importantă tranziţie morfofuncţională: citoplasma se hipertrofiază, membrana capătă un aspect caracteristic, ondulat, numărul lizozomilor creşte la maximum; cresc, de asemenea, considerabil consumul de glucoză, mai ales pe calea şuntului hexozomonofosfat, activitatea enzimelor lizozomale şi capacitatea de fagocitoză.

Macrofagul este fagocitul mononuclear care a endocitat un material eterogen (observabil prin metode de rutină sau coloraţii speciale), celule sau fragmente celulare. Din punct de vedere morfologic, este o celulă complet diferenţiată în vederea înglobării şi hidrolizei materialului eterogen; nucleul, adesea atrofiat, este împins excentric; citoplasma conţine un mare număr de vacuole, lizozomi şi o mare cantitate de material endocitat în curs de prelucrare enzimatică.

Scanned with OKEN Scanner

În literatura imunologică, termenul de macrofag este, de obicei, utilizat în sens mai larg, de celulă a SFM cu potenţe funcţionale multiple, şi nu în sensul restrîns, de celulă activată care a endocitat un material observabil cu ajutorul microscopului optic. Deşi nu este — ca limfocitul, limfoblastul sau plasmocitul — un imunocit, macrofagul (element cu distribuţie ubicvitară şi deosebit de bine reprezentat în limfon) reprezintă un participant practic nelipsit al reacţiei imune:

— ca agent de prelucrare şi „prezentare" a Ag (în faza de iniţiere);

— ca participant şi intermediar al proceselor de cooperare celulară;

— ca producător de mediatori solubili — monokine (în faza centrală);

— ca celulă efectoare de clearance a celulelor-ţintă şi Ag afectate de răspunsul imun (în faza efectoare).

Mononuclearele reprezentate de monocitele circulante, macrofage, histiocitele tisulare mobilizabile, celulele reticuloendoteliale fixe din sinusurile capilare (din ficat, splină, măduvă osoasă, hipofiza anterioară, corticosuprarenală, microglie etc.), ca şi de cele din sinusurile limfatice (ganglioni, foliculi limfatici şi splenici etc.) intervin mai tardiv în apărarea antiinfecţioasă, constituind cea de-a doua barieră care se opune invaziei agentului patogen. Monocitul persistă în circulaţie 2—3 zile, după care migrează în ţesuturi, devenind macrofag tisular cu viaţă lungă (de ordinul cîtorva luni).

Celulele dendritice, prezente în foliculii şi centrii germinativi ai ganglionilor limfatici, sînt înzestrate cu numeroase prelungiri citoplasmatice (asemănătoare dendritelor neuronale), care se intrică în masa ţesutului limfoid. Din punct de vedere funcţional, ele se caracterizează prin capacitatea de a fixa Ag nemodificate pe suprafaţa prelungirilor dendritice, chiar timp de cîteva săptămîni, fără a le endocita sau a le modifica structura; fixarea este dependentă de anticorpi. Este posibil ca celula dendritică să fixeze superficial, la nivelul receptorilor pentru Fc, nu Ag ca atare, ci numai complexe imune.

Semnificaţia celulelor dendritice este controversată, ca şi rolul lor în arcul aferent al reacţiei imune. Unii autori le consideră macrofage cu structură şi funcţie particulare, şi rol bine definit în inducţia răspunsului imun primar umoral la nivelul ganglionului (Schaffner, 1982). Alţii le consideră celule distincte, diferite de macrofag, cu rol de APC, pentru că prezintă molecule Ia^+ (Klaus, 1982). Ele sînt celule accesorii, care se găsesc într-o strînsă corelaţie cu limfocitele T $Ly\text{-}1^+$ de la care primesc chiar impulsuri stimulatoare.

C. Polimorfonuclearele

Sînt celule eterogene ca funcţionalitate, dar unitare din punct de vedere morfologic; ele prezintă un nucleu polilobulat (de la 2 la 5—6 formaţiuni cromatidiene].

Granulocitul (polimorfonuclearul) neutrofil (PMN) participă, în etapele finale, efectorii, ale reacţiei imune. Relaţia dintre ligandul imun

și PMN se realizează prin intermediul complementului. PMN este dotat cu receptori de membrană pentru C3b, ceea ce induce fixarea pe celulă a complexelor imune care au activat complementul (opsonizare). Pe de altă parte, complexul C5,6,7 are o puternică activitate chemotactică pentru PMN.

Lipsa lui de specificitate a creat numeroase controverse în raport cu reacția sa dată de Ag. PMN din sînge, măduva osoasă și alte țesuturi sînt primele care acționează la agresiunea infecțioasă. Acțiunea lor este inițiată de chemotaxie, adică de capacitatea de mobilitate și de migrare dirijată (chemotaxia este o funcție importantă a PMN participante la răspunsul celular din procesul inflamator). Ea mărește considerabil șansele de contact dintre PMN și agentul infecțios la nivel tisular, pe de o parte, dirijînd mișcările PMN și, pe de altă parte, crescînd numărul de PMN care migrează spre teritoriul focarului inflamator; evoluția acestuia din urmă depinde în largă măsură de capacitatea de mobilizare a PMN care necesită o chemotaxie suficient de activă; prezența PMN contribuie la lichidarea efectivă a agentului infecțios.

PMN persistă în sîngele periferic un timp relativ scurt (9—25 de ore), după care migrează, prin peretele vascular, în țesuturi. Aici, supraviețuind cîteva zile, exercită o influență neutralizantă asupra diferiților agenți infecțioși susceptibili de a invada la un moment dat organismul. PMN conține un echipament enzimatic bogat care servește „prelucrării" materialului captat, precum și activității metabolice intrinsece: poate „prelucra" materiale de naturi foarte diverse (glucidice, protidice sau lipidice).

Deși cunoștințele referitoare la capacitatea de sinteză a fagocitelor rămîn sărace, se știe, totuși, că în ele se desfășoară atît procese de oxidare aerobă, cu eliminare de bioxid de carbon, cît și glucoliză anaerobă cu eliberare de acid lactic. Metabolismul carbohidraților prezintă un caracter foarte labil; el este ușor influențat de unii factori din mediul ambiant și mai ales de cei din focarul inflamator în care se produc continuu modificări de concentrație a glucozei, lactatului, bicarbonatului, CO_2, H_2O etc. În cursul fagocitării crește foarte mult respirația celulară, deși fagocitoza în sine nu pare influențată în mod direct de procesele aerobe. În schimb, scad intensitatea glucolizei aerobe și concentrația glicogenului intracelular. PMN conțin o cantitate apreciabilă de adenozintrifosfatază extrem de activă, care convertește ATP în ADP și fosfat organic, cu eliberare de energie de ordinul a circa 11 000 cal/mol ATP. Acidul ascorbic posedă o acțiune stimulatoare manifestă asupra intensității procesului fagocitar, stimulînd apreciabil activitatea enzimatică a adenozintrifosfatazei.

Mastocitul și granulocitul bazofil participă ca intermediari nespecifici în reacția anafilactică indusă prin IgE. Aceste celule posedă receptori pentru zona CH4 a moleculei de IgE; moleculele de IgE se fixează pe membrana celulelor bazofile. În cursul reacției anafilactice se produce o degranulare a mastocitelor, urmată de descărcarea, în mediul pericelular, a moleculelor biologic active conținute în granulația bazofilă: histamină, serotonină, bradikinină, factor chemotactic eozinofil (ECF-A = *eosinophil chemotactic factor of anaphilaxis*).

Mastocitelor mucoasei intestinale li s-a atribuit un rol important în elaborarea unor proteine neutre (de ex., RMPC II), cu efect antiparazitar (Woodbury, 1984).

Granulocitul eozinofil se caracterizează printr-un număr de 200 de granule care se colorează acid (cu eozină); aceste granule, cu diametrul de 1 μm, conţin numeroase enzime (fosfataze, oxidoreductaze, proteaze, peptidaze, nucleaze, esteraze, hidrolaze etc., Girard, 1981), ca şi substanţe neenzimatice (pirogeni, plasminogen, fagocitină etc.). Particular pentru aceste granule sînt cristalele Charcot—Leyden, care corespund unui material proteic ce apare în momentul distrugerii masive de eozinofile. Ca şi celulele bazofile, ele conţin la nivel membranar numeroşi receptori Fc pentru IgG (10—35% din eozinofilele normale) şi pentru IgE (30% din eozinofilele pacienţilor atopici). Se pare că aceste celule sînt implicate în metabolizarea complexelor imune cu IgE, a anumitor paraziţi (în special schistozoma) şi în reacţiile anafilactice, fiind, ca şi bazofilele, stimulate de factori chemotactici diverşi (ECF-A, C3a, C5a, endotoxine etc.).

D. Celulele reticulare

Aceste celule sînt organizate într-o tramă, care, împreună cu sistemul de fibre colagene, formează un schelet fibroreticular al organelor limfoide. Lucrări, contestate, admit posibilitatea ca aceste celule să reprezinte uneori o rezervă citologică pentru elementele funcţionale ale ţesutului limfoid.

II. SECTOARELE MORFOFUNCŢIONALE ALE LIMFONULUI

Celulele care participă la reacţia imună, elementele funcţionale ale limfonului, se găsesc răspîndite în întregul organism la nivelul organelor limfoide, în eclave de ţesut limfoid prezente în alte organe, precum şi diseminat printre celulele altor organe şi ţesuturi (mucoasa respiratorie, pielea etc.).

S-au făcut multe încercări de a grupa după criterii morfologice sau funcţionale tot acest sistem dispers şi adesea eterogen.

Se admite că limfonul cuprinde şase compartimente distincte, desigur interdependente, dar ale căror raporturi reciproce sînt încă departe de a fi elucidate. Fiecărui compartiment îi este caracteristică o anumită compoziţie a populaţiei limfoide; de aici o serie de particularităţi proprii ale modului de participare la reacţia imună.

Cele şase sectoare ale limfonului ar putea fi grupate în:

— organe limfoide primare (timusul şi bursa lui Fabricius la păsări, timusul şi organele bursoechivalente la mamifere: sacul vitelin, apoi ficatul şi măduva osoasă în perioada postfetală), la nivelul cărora limfocitele îşi dobîndesc competenţa imunologică;

— organe limfoide secundare (splina, ganglionii limfatici şi ţesuturile limfoide asociate tractului digestiv) care participă în răspunsul

imun secundar, sectorul circulant, sînge şi limfă, care realizează legătura şi într-o anumită măsură integrarea funcţională a tuturor elementelor disparate ce compun limfonul.

1. MĂDUVA OSOASĂ

Cuprinde un număr important de celule limfoide. Fiecărui limfocit din sîngele periferic îi corespund 20 de celule limfoide medulare. O bună parte a acestora par a fi orientate către hematopoeză şi nu posedă semnificaţie imunologică (nu par a poseda RAg). Măduva osoasă este sursa (singura se pare) a celulelor-suşă, a imunocitelor nediferenţiate şi nespecificate, care vor dobîndi imunocompetenţă la nivelul organelor limfoide primare. Majoritatea limfocitelor medulare par să aparţină liniei B; în general, este vorba de limfocite mici din care circa 80% provin dintr-o mitoză recentă, iar circa 30%, prezintă determinanţi Ig de membrană la trei zile după mitoză.

O mică parte din limfocitele medulare fac parte din poolul recirculant şi pot induce reacţii grefon contra gazdă (uneori foarte puternice). Este posibil ca acestea să nu aparţină ţesutului medular propriu-zis, ci să provină din sîngele periferic al sinusurilor venoase medulare, fiind complet separate de celulele limfoide ale ţesutului hematopoetic.

Trebuie amintit faptul că, la anumite linii de şobolani, măduva osoasă este deosebit de bogată în limfocite T imunocompetente, care pot fi depletate prin drenajul canalului toracic.

2. TIMUSUL

Este un organ mixt, limfoepitelial, derivat din a treia şi a patra pungă branhială (Dourov, 1985), constituit din lobi, iar aceştia din lobuli de formă poligonală, separaţi unii de alţii şi formaţi din două structuri distincte :

— una centrală (medulară) constituită, în special, din celule epiteliale reticulare care se unesc între ele, realizînd stroma epitelială; în ochiurile stromei sînt depuse celule limfoide, din care se dezvoltă corpusculii Hassal (Dardenne, 1985);

— a doua (corticală) constituită tot din celule epiteliale şi din limfocite (timocite).

Timusul atinge dimensiuni maxime postpartum, după care începe să involueze. În cursul procesului de involuţie, ţesutul timic normal este înlocuit cu ţesut grăsos, iar ariile sale corticale se golesc treptat de timocite; în a 5-a şi a 6-a decadă de viaţă, spolierea devine maximă (fig.18.2). Într-o primă etapă, elementele epiteliale se grupează; ulterior, suferă modificări chistice, iar granulele secretorii dispar. În final, ţesutul timic normal este înlocuit cu histiocite încărcate cu grăsime.

Dezvoltarea normală a timusului necesită o serie de oligoelemente, mai ales zinc şi seleniu. Dificitul acestora produce, pe lîngă atrofie timică, hipoplazie limfatică generalizată şi deficitul transformării blastice a limfocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

În afara elementelor epiteliale, timusul conține aproape în exclusivitate limfocite mici și corpusculi Hassal (de semnificație încă obscură), alcătuiți din celule care pot prezenta activitate macrofagică. La indivizii sănătoși, timusul nu prezintă centri germinativi, nici chiar în condițiile

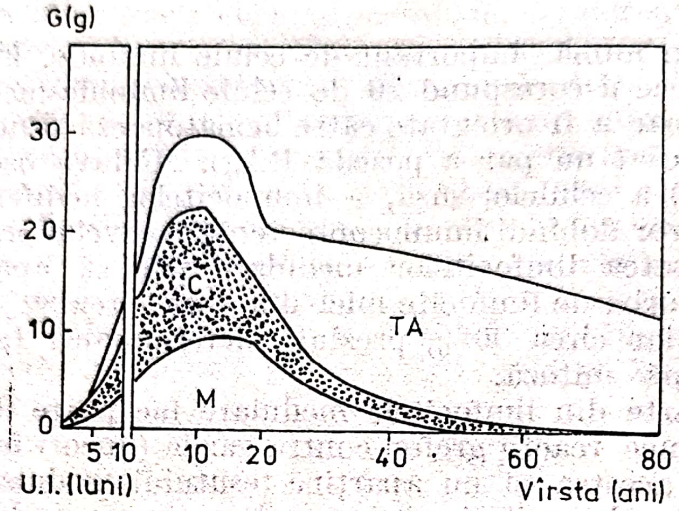


Fig. 18.2. — Raporturile dintre greutățile (G) corticalei (C), medularei (M) și țesutului adipos (TA) ale timusului uman în cursul vieții.

unui stimul antigenic puternic. El este unicul organ limfoid care nu sintetizează Ig. Populareа lui cu elemente celulare începe încă din timpul vieții embrionare (Haumout, 1985). Imediat după diferențiere, celulele cap de serie limfocitară migrează spre timus (limfocitul B migrează spre organul bursal), generînd populații distincte de limfocite, devenite, în timus, timocite (Boniver, 1985). Acestea din urmă formează masa neomogenă de limfocite care populează cele două straturi, cortical și medular, ale timusului (fig. 18.3). În perioada embrionară, limfocitele provin din celule-suşă, care, din sacul vitelin, ficat și sîngele fetal, migrează spre timus ; la adult, ele provin din măduva osoasă.

Timocitele din stratul medular (15—20%) reprezintă o subpopulație de celule mici, care nu se divid local și derivă dintr-o subpopulație majoritară de celule mari aflate în stratul cortical al timusului ; subpopulația de celule mari se divide rapid și se diferențiază, probabil, sub influența unor hormoni timici și a unor factori activi similitimici. Turnoverul accelerat al timocitelor mari și continua lor diferențiere generează un număr mare de celule mici ale stratului medular. Acestea se caracterizează prin markeri antigenici asemănători cu cei ai limfocitelor T periferice (număr redus de Ag Thy-1, număr mare de Ag H-2 și Ag TL^-), prin funcții imunologice active și rezistență la cortizon (tratamentul cu corticosteroizi regenerează țesutul timic și generează apariția de celule blastice).

Subpopulația de timocite mari (corticale) se caracterizează prin markeri antigenici caracteristici Thy-1, H-2 și TL^+ (Janossy, 1980), prin inactivitate imunologică la nonself și prin sensibilitate la cortizon (tratamentul cu corticoizi distruge aceste celule).

În rezumat, la nivelul timusului :

— timocitele se organizează în două arii net delimitate histologic, corticala și medulara ;

— timocitele celor două arii prezintă diferențe notabile în raport cu intensitatea aloantigenelor de membrană și cu sensibilitate la acțiunea cortizonului ;

— spre deosebire de limfocitele T din restul organismului, timocitele posedă un Ag de membrană TL, specificat la locusul TLa adiacent MHC ;

— în timpul staționării în timus, pretimocitele suferă modificări ale markerilor de suprafață, fenomen caracteristic ontogeniei și care trădează acumularea de noi funcții ;

— timocitele din corticală se caracterizează printr-un ritm mitotic deosebit de activ (vezi cap. Ontogenia celulelor sistemului imun).

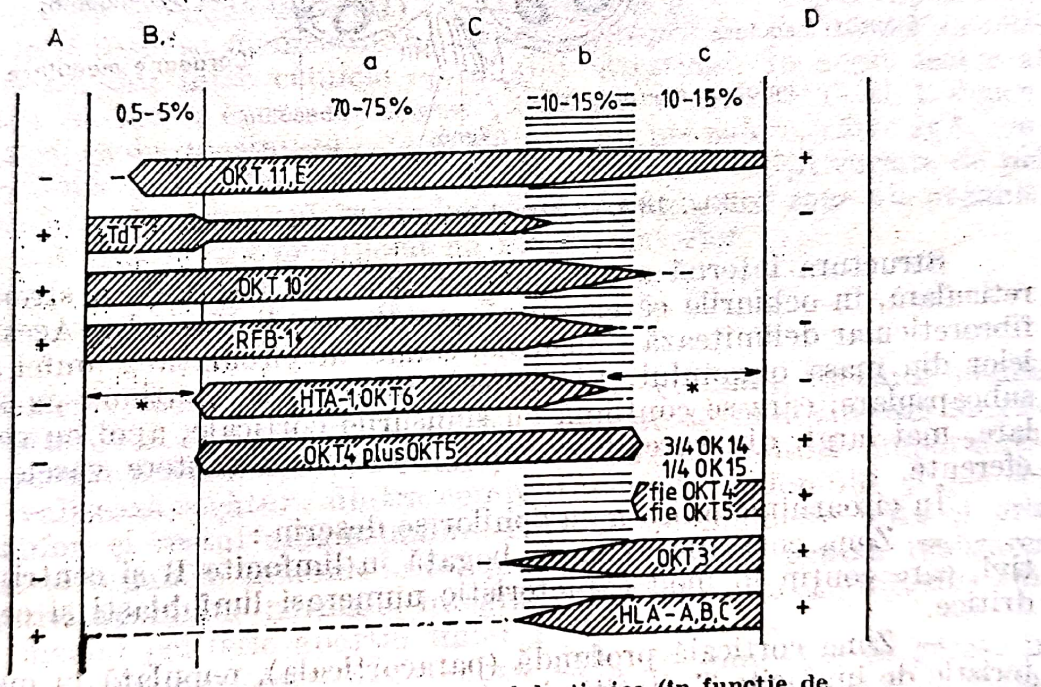


Fig. 18.3. — Procentul diferitelor celule timice (în funcție de markerul de suprafață (antigenic) sau cel citochimic (TdT = = terminal deoxiribonucleotid transferaza).
A. Celule originare din măduvă. B. Precursori. C. Timus : a, timocite corticale ; b, forme intermediare ; c, timocite medulare. D. Celule T, sanguine. Markerii antigenici sînt prezentați în sistemul OKT.

Cel puțin doi factori majori sînt esențiali pentru dezvoltarea normală și pentru menținerea funcției timice : rețeaua reticuloepitelială din timus și migrarea celulelor precursoare spre această rețea ; se pare că aceste celule precursoare sînt expuse la acțiunea stromei timice (Defresne, 1985) înainte de a se diferenția, în continuare, sub influența hormonilor timici și a diverșilor factori serici hormon-like timici.

3. GANGLIONII LIMFATICI (fig. 18.4)

Sînt organe limfoide răspîndite în întregul organism, strîns legate de căile de circulaţie limfatică. Macroscopic, au un aspect reniform, hilul fiind locul de emergenţă al vaselor limfatice eferente. Sînt înconjuraţi de o capsulă fibroasă, care trimite prelungiri spre interior. Zona lor periferică reprezintă locul de pătrundere în organ a vaselor limfatice aferente.

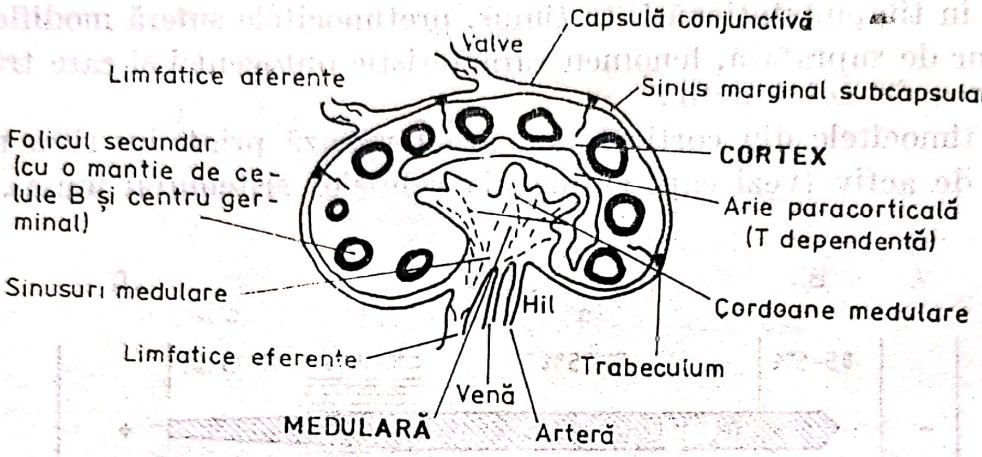


Fig. 18.4. — Structura ganglionului limfatic.

Structura internă a ganglionilor limfatici cuprinde o stromă fibroreticulară, în ochiurile căreia se găsesc dispuse limfocitele. Acest schelet fibroreticular delimitează sinusurile, canale de circulaţie a limfei şi a celulelor din masa organului. Limfaticele aferente se continuă cu sinusurile subcapsulare, care se continuă cu sinusurile corticale, apoi cu cele medulare, mai largi, din care, la nivelul hilului, iau naştere vasele limfatice eferente.

În citoarhitectonica ganglionilor se descriu :

— Zona corticală externă, bogată în limfocite B şi centri germinativi, care conţin în mod caracteristic numeroşi limfoblaşti şi celule dendritice.

— Zona corticală profundă (paracorticala), populată în mod caracteristic de limfocite T, lipsită de plasmociţi şi centri germinativi. Un drenaj al canalului toracic de 4—5 zile depletează în mod selectiv această arie, fără a modifica sesizabil restul zonelor ganglionare. La şoarecii atimici *(nude)*, paracorticala este atrofiată sau foarte slab populată. Trebuie notat faptul că în această zonă se găsesc situate venele postcapilare, vase sanguine avînd un endoteliu cu o structură particulară : celulele endoteliale au un aspect cuboid, înalt, net diferit de cel aplatizat prezent în restul vaselor sanguine. Acestui aspect îi corespunde o funcţionalitate particulară : la nivelul venulei postcapilare, limfocitele pot părăsi torentul circulator, trecînd, printre celulele endoteliale înalte, în ţesutul ganglionar.

— Zona medulară, formată din cordoane de limfocite B, este deosebit de bogată în plasmocite.

Zona corticală externă şi medulara sînt legate de biosinteza de Ig, în timp ce paracorticala este implicată în reacţiile imune dependente de limfocitele T_C şi T_D.

4. SPLINA

Este un organ limfoid datorită zonelor de țesut limfatic cunoscute sub numele de corpi Malpighi sau pulpă albă, dispuse periarterial. Ca și ganglionii limfatici, structura pulpei albe apare din punct de vedere morfofuncțional eterogenă :

— zonele periarteriolare sînt bogate în limfocite T ;

— zonele periferice, bogate în plasmocite și foculi limfatici, au un rol important în anticorpogeneză (mai ales împotriva Ag pătrunse în circulația sanguină). De notat, bogăția splinei în elemente aparținînd sistemului fagocitar mononuclear, organizate la nivelul pulpei roșii în formațiunile histologice denumite cordoane Billroth.

5. ȚESUTUL LIMFOID ASOCIAT TRACTULUI DIGESTIV

Cuprinde amigdalele (inelul lui Waldeyer), plăcile Peyer, apendicele și limfocitele dispuse în intimitatea laminei proprii a vilozităților intestinului subțire sau între celulele epiteliului intestinal. În acest sector al limfonului în care se constată aceeași separare a ariilor T- și B-dependente, imunoglobulinosinteza este orientată, cu precădere, către IgA, molecule deosebit de rezistente la atacul enzimatic în condiții variate de pH și care au un rol de barieră imunologică la nivelul unor zone ale organismului ce vin în contact nemijlocit cu mediul exterior.

6. COMPARTIMENTUL CIRCULANT

Cuprinde limfocitele din sîngele periferic și limfă, al căror număr este departe de a fi neglijabil : la om, numărul de limfocite din sîngele periferic este de ordinul a 10^{10}, iar funcția lor, de o covîrșitoare importanță, întrucît realizează legătura dintre compartimentele limfonului și pe cea dintre limfon și restul organismului. Traficul de limfocite între și prin țesuturile și organele limfoide este, probabil, esențial pentru realizarea unei reactivități imune normale, integrate și eficace. Circa 70% din limfocitele sîngelui periferic aparțin liniei T.

La nivelul canalului toracic, circa 95% din limfocite se găsesc în stare de repaus mitotic, iar 80—90% din acestea aparțin seriei T, în majoritate celule cu durată de viață lungă. Caracteristic, limfa canalului toracic nu conține nici granulocite, nici fagocite mononucleare ; vasele limfatice eferente conțin circa 10% microfage și nici un limfocit B ; vasele limfatice eferente conțin circa 40% limfocite, care provin dintr-o mitoză recentă, 10% din vasul limfatic aferent și circa 80% din sîngele periferic.

III. CIRCULAȚIA LIMFOCITELOR (fig. 18.5)

Departe de a avea un caracter întîmplător, circulația limfocitelor reprezintă un fenomen dirijat și programat, cu profunde implicații pentru fiziologia limfonului și a SI. În ultimii ani s-au evidențiat cîteva trasee

de circulaţie limfocitară, care (cu toate impreciziile existente) pot fi considerate (Myrvik, 1984) noţiuni definitiv cîştigate pentru cunoaşterea funcţiei acestei celule :

— Circulaţia limfocitelor între organele limfoide primare : măduvă osoasă → timus ; măduvă osoasă → bursa lui Fabricius (sau organe bursoechivalente la mamifere).

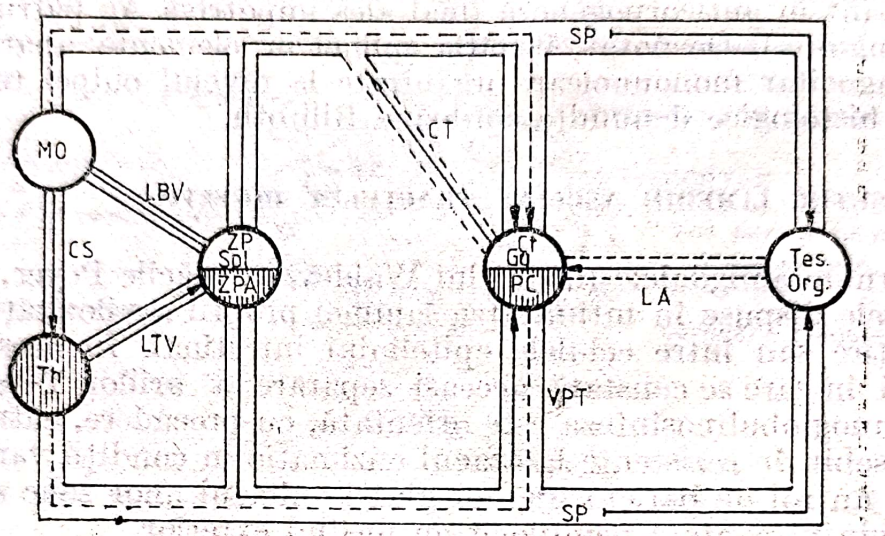


Fig. 18.5. — Circulaţia limfocitelor.
MO = măduvă osoasă ; Th = timus ; CS = celulă-susă ; LBV = limfocit B virgin ; LTV = limfocit T virgin ; ZP = zona periferică a corpului Malpighi ; Spl = splină ; ZPA = zonă periarteriolară ; CT = canal toracic ; SP = sînge periferic ; VPT = venulă postterminală ; Gg = ganglion ; Ct = corticala ganglionară ; PC = paracorticala ganglionară ; LA = vas limfatic aferent. T = ţesuturi ; Org = organe. Regiunile haşurate figurează zonele timodependente ale organelor limfoide.

— Circulaţia limfocitelor de la organele limfoide primare la organele limfoide secundare. În acest sens s-a arătat că limfocitele T care părăsesc timusul sînt virgine, dar mature ; ele se localizează preferenţial în zonele timodependente ale splinei, plăcile Peyer etc., unde dau naştere la subpopulaţii de limfocite T cu viaţă scurtă. Însămînţarea acestor limfocite se datoreşte unei compatibilităţi receptoriale limfocit — celulă epitelială. Se pare că apariţia unor receptori pentru procesul amintit are loc precoce, pentru că pot emigra chiar şi limfocite T imature (Finn, 1985).

— Recirculaţia limfocitelor din sîngele periferic. În acest sens s-a dovedit că o proporţie importantă a limfocitelor din organism, atît T, cît şi B, recirculă, urmînd un traseu ce poate fi schematizat astfel : sînge → ganglioni → canal toracic (şi ductul limfatic drept) → sînge. S-a dovedit, de asemenea, că *poolul* (numărul) limfocitelor recirculante este de ordinul a 2×10^8 la şoareci şi 2×10^9 la şobolan. Din totalul populaţiei de limfocite, 1—2 % recirculă în decurs de o oră. Timpul total de tranzit pentru completarea circuitului descris ar fi de 12—24 de ore, pentru limfocitul T, şi circa 30 de ore, pentru limfocitul B.

Punctul crucial al întregului circuit este traversarea *, de către limfocitul din sîngele periferic, a peretelui venulei postcapilare a ganglionului limfatic, pătrunzînd astfel în zona paracorticală a acestuia. Numărul de limfocite care trec din sînge în ganglion reprezintă circa 10% din fluxul limfocitar sanguin.

Relativ recent au fost puși în evidență factorii care determină modalitatea de traversare a venulei postcapilare : la nivelul postcapilarului există structuri endoteliale cu capacitate mare de captare a limfocitelor, într-un mod relativ specific pentru fiecare tip celular (Chin, 1982). La acest nivel, limfocitele recunoscute specific se leagă de anumiți receptori (molecule), realizînd adeziunea limfocitelor de peretele endotelial (Braaten, 1984). Procesul nu este dependent de cAMP ; el poate fi blocat de fucoidin (un polizaharid de suprafață — Spangrude, 1984). Trecerea prin endoteliu este însă dependentă de cAMP ; ea poate fi blocată de agenți anti-cAMP (prin modificarea raporturilor normale în stimularea prin mesageri secundari se pot produce multe din manifestările clinice și explica numeroase teste de laborator în care există demarginație și limfocitoză) (Pereţianu, 1985b ; Olariu, 1985).

Stimularea antigenică are o serie de repercusiuni importante asupra traficului limfocitar. Pătrunderea Ag în ganglion este urmată de o scădere semnificativă a fluxului limfocitar emergent la circa 10—20% din valorile bazale, fenomen care persistă 5—20 de ore. Ulterior, fluxul limfocitar crește în două faze :

— prima „undă" este formată din limfocite mici recrutate din sîngele periferic ;

— al doilea „val", care durează aproximativ cîteva zeci de ore și cuprinde circa 20% elemente blastice, este expresia activării imunocitelor la nivelul ganglionului ; urmează apoi o captare a limfocitelor „trapping", fenomen aparent specific, dar uneori nespecific. S-a demonstrat că limfocitele marcate și apoi transferate la un animal singeneic, imunizat în prealabil, sînt captate preferențial la nivelul ganglionului în care s-a fixat Ag.

* Capacitatea limfocitului de a traversa structuri celulare, de a fi selectiv atrase și migrante spre un teritoriu („homing") = ecotaxie.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19

Ontogenia celulelor sistemului imun*

„De mult timp a devenit evident că cheia oricărei probleme biologice trebuie, în final, gîndită la nivelul celulelor, pentru că fiecare organism viu *este sau a fost, la un moment dat, o celulă*".

E. B. Wilson

I. FIZIOLOGIE

Ontogenia reprezintă procesul de formare a celulelor şi organelor unui organism, de la constituirea oului (zigotului) şi pînă la moarte. În cadrul ontogeniei SI vor fi prezentate etapele pe care celulele implicate în reactivitatea imunologică le parcurg de la origine (celule-suşă) pînă la stadiul funcţional adecvat, matur (imunologic competente şi imunologie active). Pentru atingerea acestui ultim stadiu, de celulă matură, o celulă trece prin mai multe etape evolutive. Există două criterii de stadializare a ontogeniei: funcţional şi morfologic; aceeaşi celulă poate fi din punct de vedere funcţional într-o etapă şi din punct de vedere morfologic în alta.

A. Evoluţia funcţională

Celulele SI evoluează în două etape mari, în funcţie de prezenţa factorului stimulator reprezentat de Ag (Lawton, 1975), (fig. 19.1): **etapa antigen independentă** şi **etapa antigendependentă.**

Prima etapă este caracterizată prin modificarea şi maturarea funcţională a clonelor de celule care vor fi apoi implicate în reactivitatea SI faţă de Ag. A doua etapă este cea de selectare a Ag şi de reactivitate imună propriu-zisă („răspunsul imun").

Această împărţire, deşi uşor de înţeles, este discutabilă, deoarece celule limfocitare cu receptori specifici pentru Ag (RAg) apar încă din etapa antigen independentă. În această primă etapă, stimularea limfocitelor este realizată de către Ag self. Se naşte întrebarea: etapa antigen independentă este realmente antigen independentă (Klinman, 1975) sau este (mai probabil) o etapă antigen self dependentă (fenomen necesar formării reţelei imune)? Prin prisma reţelei imune, etapa antigen dependentă este, în realitate, o etapă antigen nonself dependentă (Klinman, 1983).

Cele mai recente argumente pentru susţinerea ipotezei că Ag self sînt cele care stimulează formarea RAg sînt furnizate de cercetările care arată că limfocitele cu markeri ce le situează pe trepte imature prezintă RIL-2, adică receptori care în mod normal apar după stimularea antigenică (vezi p. 151). Aceste cercetări sugerează că limfocitele respective se găsesc într-o stare de *antigen-like differentation*, iar antigen-like reprezintă

---

* Bibliografia acestui capitol este inserată în bibliografia generală, la sfîrşitul secţiunii V.

Scanned with OKEN Scanner

Ag self . Stimularea limfocitelor T se pare că are loc, *in situ*, în timus (Raulet, 1985 a ; Ceredig, 1985). Faptul că numai 30—50% din celulele precursoare ce exprimă RIL-2 pot prolifera în prezența IL-2 este susținut și de cercetări care arată că din aceste populații prolifează numai acele celule ce exprimă și receptori pentru transferină (Von Boehmer, 1985). În plus, s-a arătat că celulele pretimice posedă RAg, care apar în contextul relațiilor dintre limfocitele (pre)T și Ag self (Chervenak, 1985).

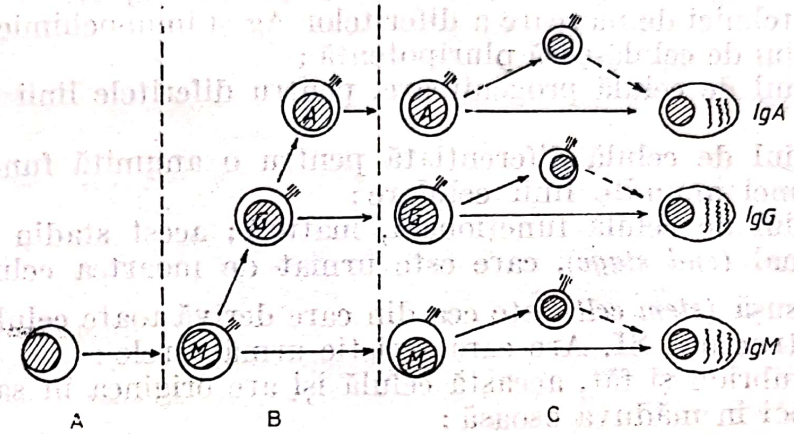


Fig. 19.1. — Etapele antigen-independentă și antigen-dependentă (pentru limfocitul B) în ontogenia limfocitară. **A.** Dezvoltarea celulei B începe în stadiul de celulă-sușă la nivelul ficatului fetal, apoi al măduvei osoase. Celula capătă caractere fenotipice în dezvoltare, prin prezența în citoplasmă și apoi la nivel membranar a IgM. **B.** În acest moment are loc dezvoltarea clonală a diferitelor tipuri de Ig, de la IgM la IgG și IgA. Această dezvoltare cu proliferare se face Ag nonself independent. Sensul ontogenici este formarea de RAg (|||) specifici. **C.** În cea de-a treia etapă are loc selecționarea prin Ag — etapă Ag-dependentă — a celulelor B ; în prezența Ag se declanșează răspunsul imun primar, care generează două tipuri de celule cu funcționalitate diferită : celule plasmocitare, celule B pur efectoare, secretante de cantități mari de Ig, cu efect antiAg, și celule B de memorie sau „cu" memorie, care în cazul unui nou contact cu Ag specific (răspunsul imun secundar) au capacitate de reacție foarte rapidă. În fond, între răspunsul imun primar și cel secundar nu este decît o diferență de rapiditate în instalarea reacțiilor.

Argumentul cel mai convingător în favoarea conceptului care consideră că etapa antigen dependentă este o etapă antigen nonself dependentă este furnizat de existența de Ig (anticorpi) în absența Ag nonself. Ne referim la animale crescute în mediu *germ free* la care un Ag nonself administrat în cursul vieții intrauterine activează clona specifică de limfocite, care ulterior vor determina (în funcție de modelul experimental utilizat) toleranța imunologică specifică (față de Ag nonself). Aceasta înseamnă că în perioada de așa-zisă imaturitate imunologică (intrauterină), Ag (self) activează, într-un anumit sens, clona specifică de celule imune. Este vorba de o activare specifică de tip antigenic (de altfel numai o asemenea activare este valabilă pentru celulele SI). Mai mult, factorii care determină trecerea ontogenică a SI dintr-o fază în alta pot fi integrați re-

ţelei imune ; la rîndul lor, ei înşişi sînt produse moleculare cu proprietăţi antigenice. Concluzia : aşa-zisa etapă antigen independentă trebuie considerată, în realitate, ca o etapă antigen self dependentă.

B. Evoluţia morfologică

Fiecare celulă a SI evoluează în patru mari stadii (Pazdernik, 1980) (fig. 17.6), identificate microscopic, electromicroscopic, iar în ultimul timp şi prin tehnici de marcare a diferitelor Ag şi imunochimice :

— stadiul de celulă-şusă pluripotentă ;

— stadiul de celulă progenitoare, pentru diferitele linii celulare ale SI ;

— stadiul de celulă diferenţiată pentru o anumită funcţie şi deci aparţinînd unei anumite linii celulare ;

— stadiul de celulă funcţională, matură ; acest stadiu este numit şi stadiul final (*end stage*), care este urmat de moartea celulei.

Celula-susă (*stem cell*) este cea din care derivă toate celulele limfoide ce intră în structura SI. Are caracteristic următoarele :

— la embrion şi făt, această celulă îşi are originea în sacul vitelin, în ficat şi apoi în măduva osoasă ;

— în perioada postfetală, îşi are originea numai în măduva oaselor ;

— fiind nediferenţiată, nu aparţine nici unei linii celulare, respectiv nici celei limfocitare ;

— diferenţierea, reactanţa imună şi specificitatea sînt induse la nivelul organelor limfoide primare : timusul şi bursa lui Fabricius (la păsări) sau organele bursoechivalente (la mamifere).

Celulele progenitoare formează între elementele reticulare ale organelor limfoide primare o masă neomogenă. În aceste organe se formează colonii de celule progenitoare pentru liniile limfoidă, eritroidă, granulocitară şi megacariocitară. Aceste celule *in vitro* generează colonii specializate (*colony-forming-unit* = CFU) :

— GM-CFU, colonii de celule din care se formează colonii de granulocite (G) şi megacariocite (M) ;

— E-CFU, celule din care se formează colonii de eritrocite (E) ;

— Eo-CFU, celule din care se formează colonii de eozinofile (Eo) ;

— Mg-CFU, din care se desprind numai megacariocite (Mg).

Deşi cunoştinţele referitoare la celulele progenitoare B şi T limfocitare (în cultură) sînt încă puţine şi limitate este de admis că :

— la nivelul organelor limfoide primare, în cursul unor procese de proliferare deosebit de active, are loc diferenţierea celulelor limfoide progenitoare în limfocite imunologic competente, aparţinînd unor anumite linii (clone) de imunocite, dotate cu receptorii şi markerii moleculari caracteristici şi demonstrînd abilităţile funcţionale care permit să participe la reacţia imună ;

— în seria T, timusul (prin intermediul hormonilor timici) realizează transformarea celulelor medulare nediferenţiate în limfocite T imunologic competente ;

Scanned with OKEN Scanner

— în cursul mitozelor succesive, prin mutaţii a căror rată de frecvenţă este foarte ridicată, se realizează diferenţierea clonelor de limfocite T dotate cu reactivitate imună specifică ;

— timusul constituie pînă tîrziu, în perioada postfetală, principala sursă de limfocite T pentru sectoarele periferice ale limfonului.

În seriile B şi T, diferenţierea celulelor-suşă multipotente în celule cap de clonă, dotate cu reactivitate specifică şi capabile să se transforme în celule efectoare, se realizează după o secvenţă programată, în cursul unui proces denumit de dezvoltare a clonelor (*clonal development*). Acest proces este integral dependent de efectul inductor al microenvironmentului organelor limfoide primare. Nu a fost încă definit un factor molecular care să dirijeze dezvoltarea clonelor, dar unii autori utilizează, pentru a-l desemna, termenul de ubiquitină (Chimion, 1982).

Celulele diferenţiate pentru anumite funcţii strict specializate în cadrul SI sînt celule ce derivă din liniile limfoidă T, B şi mieloidă ; sînt celule care încă nu prezintă toate caracteristicile funcţionale ale celulei mature, sînt încă precursoare şi se pot găsi atît în organele în care se formează, cît şi în circulaţie.

În mod clasic, **celulele funcţional mature** sînt *celule imunologic competente*, optim definite drept „celule care prezintă activitate imunologică potenţială, dar încă nerealizată" ; termenul este sinonim cu cel de „celulă antigenreactivă" (CAR) (limfocit T sau B), care este capabilă să recunoască specific Ag şi, ulterior recunoaşterii, să declanşeze secvenţa de evenimente biologice care constituie reacţia imună. Elementul crucial al celulei antigenreactive este receptorul molecular pentru antigen care-i permite să-şi desfăşoare rolul de recunoaştere al informaţiei antigenice pătrunse în mediul intern. În teorie, orice CAR este o celulă cap de clonă. Reamintim faptul că celula imunologic competentă îşi are specificitatea de reacţie prestabilită în configuraţia moleculară a unei anumite zone din genom, definitivată la nivelul organelor limfoide primare, în afara oricărui contact cu Ag. Intervenţia acestuia duce la declanşarea unei active proliferări a imunocitelor din clona cu specificitate de reacţie prestabilită.

CAR aparţin, în realitate, unei duble populaţii de limfocite (fig. 19.2) :

— CAR „virgine" provenite din celule care nu au venit niciodată în contact cu Ag ; sînt celulele responsabile de declanşarea „răspunsului imun primar" ;

— CAR provenite din limfocitele activate în cursul reacţiei imune ; sînt celule de memorie, limfocite cu durată de viaţă lungă, recirculante.

Această descriere pentru celula „imunologic competentă" necesită două corective :

— nu este clar dacă celulele „imature" nu sînt, totuşi, mature pentru a prelua şi prelucra Ag self, deci imunoincompetenţa celulelor precursoare nu ar fi decît incompetenţă pentru Ag nonself ;

— prin prisma reactivităţii în flux informaţional faţă de Ag este de admis ca imunocompetentă şi o celulă de tipul APC sau de tipul celor din clasa fagocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

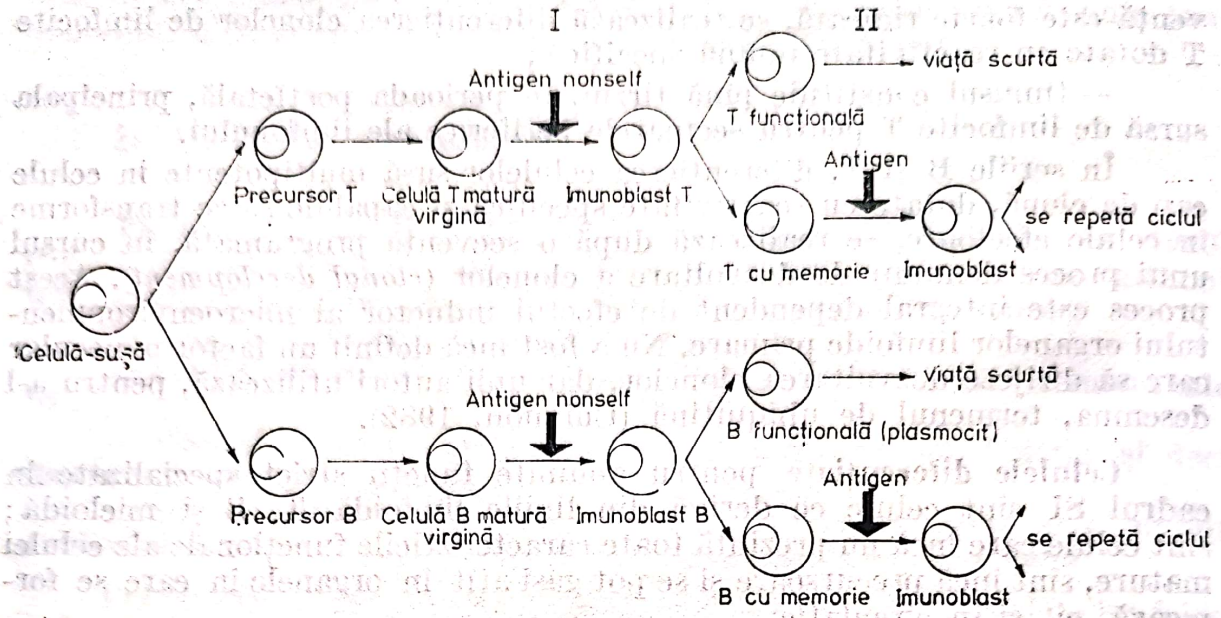


Fig. 19.2. — Apariția celulelor funcționale limfoide în cadrul răspunsului imun primar (I) și secundar (II).

Trecerea de la celule-sușă și precursoare T și B spre celule imunocompetente virgine (trecere obiectivată prin modificări fenotipice ale markerilor de membrană) se pare că se produce în prezența Ag self. De la celula virgină (naivă), stimularea are loc în prezența Ag nonself, producîndu-se, prin „transformare blastică" (formarea imunoblaștilor T și B), două tipuri de celule cu funcționalitate diferită (dar care nu par a fi diferite și din punct de vedere fenotipic): celule propriu-zis funcționale T și B și celule cu memorie T și B; primele au viață scurtă, ultimele au viață lungă și prezintă capacitatea de a fi reactive la o reexpunere la antigen.

C. Factorii implicați în ontogenia sistemului imun

Ca orice proces biologic, și ontogenia celulelor SI a fost pusă pe seama interrelației dintre anumiți factori, activarea prin factori diverși acționînd în consens; pentru a o înțelege, în cele ce urmează vom încerca clasificarea factorilor ce participă în acest process în: factori cu acțiune strict locală, de microenvironment, și factori (aparent) circulanți (proteine, hormonpoetine). Mesagerii externi stimulează la nivelul celulelor SI *mesagerii intracelulari* (în special pe cei de tip ciclicnucleotidic, adică ciclicadenozinmonofosfatul (cAMP) și ciclicguanozinmonofosfatul (cGMP), care s-au dovedit a avea o importanță deosebită în procesul de diferențiere funcțională celulară.

1. FACTORII EXTRACELULARI

Factorii de microenvironment locali, inductivi, cu funcție specifică sînt cei mai importanți*; pentru dezvoltarea celulelor SI, ei au fost amplu studiați (mai mult decît în alte sisteme inductive embrionare) (Katz, 1979).

* Factorii de microenvironment sînt considerați actualmente ca cei mai importanți factori pentru ontogenia oricărui organ sau a oricărui sistem funcțional din organism. Un exemplu ilustrativ este reprezentat de formarea testiculului. Se știe că celulele organelor de sex masculin posedă un Ag de membrană care face parte din sistemele minore de histocompatibi-

Pentru celulele T și B dependente, factorii de microenvironment sînt organele limfoide primare, adică timusul și, la mamifere, bursoechivalentele; pentru fagocite este măduva osoasă. Organele limfoide primare prezintă caracteristici esențial diferite de cele ale organelor limfoide secundare. Din punct de vedere morfologic, ele se găsesc la contactul dintre endoderm și ectoderm*. Prezintă un interes major prin faptul că acționează asupra unor celule implicate în organizarea rețelei imune, care participă la formarea unei rețele de comunicări intercelulare din întregul organism. Din punct de vedere funcțional, organele limfoide primare se deosebesc de cele secundare și prin faptul că proliferările (intense la acest nivel în perioada prenatală) nu sînt dependente de Ag (nonself), motiv pentru care procesul a fost numit antigen independent (este posibil ca el să fie dependent de Ag self (Jerne, 1974; Comșa, 1982).

Timusul, organ limfoepitelial, este populat de limfocite (numite timocite) în perioada embrionară încă din a 11-a zi (Mota, 1981 a) de la formarea zigotului. Aceste limfocite sînt „imigrante" din măduva osoasă și, din punct de vedere morfologic și funcțional, sînt celule-sușă (Owen, 1983); pentru ca timusul să fie populat sînt necesare numai 10 celule. S-a arătat că timusul (la șoarece) dă naștere la 1 milion de limfocite/mg/zi. Este o proliferare de 5—10 ori mai mare decît proliferările dintr-un organ limfoid secundar (de exemplu, proliferările din plăcile Peyer). Limfocitele din stratul cortical al timusului se caracterizează printr-un ritm mitotic deosebit de activ. S-a putut demonstra că în 5—6 zile, un număr mic de celule-sușă din măduva osoasă poate repopula în întregime un timus depletat prin iradiere. Acestui ritm mitotic activ îi corespunde o durată medie de viață scurtă.

Circulația timică permite unor numeroase limfocite să pătrundă în timus, însă acesta nu va reține decît anumite limfocite (*precomitted*), care conțin anumiți markeri, dintre care, cel puțin doi (pentru Ag și pentru MHC) s-au dovedit extrem de importanți. Capacitatea de reținere a celulelor ce vor evolua spre liniile T aparține stromei timice, care conține celule epiteliale (Dardenne, 1985). Acestea pot îngloba celulele limfocitare *precomitted* într-un contact foarte intim (fig. 19.3). Ele au fost numite *nurse* (surori), pentru ajutorul pe care-l dau în maturizarea fenotipică a limfocitelor. Procesul este important pentru selectarea RAg. Una dintre funcțiile importante ale microenvironmentului timic, ale celulelor *nurse*, este cel de APC, de prezentare a Ag (Janossy, 1980; Defresne, 1985) (de tip self?, de tip MHC?) (Rouse, 1979); prezentarea are loc în momentul trecerii timocitelor (limfocitelor) corticale în medulară, la nivelul joncțiunii corticomedulară.

În concluzie, se poate afirma că:

— repertoriul RAg al celulelor ce vor deveni timodependente se formează independent de Ag nonself;

---

litate, Ag H-Y, dependent de structura și funcționalitatea normală a cromozomului Y. Lipsa acestui Ag determină imposibilitatea formării testiculului. Ag H-Y este prezent în toate celulele, dar nu se manifestă specific în sens funcțional decît în formarea testiculului. Fenomenul este dependent de factorii locali de microenvironment testiculari, în care un rol important îl deține celula Sertoli (Steinberger, 1980).

* De menționat că și la nivelul altor țesuturi și organe există astfel de arii morfologice cu proprietăți inductive speciale.

— procesul de achiziţie a receptorilor pentru Ag self este dependent de capacitatea celulelor epiteliale *nurse* din timus de a prezenta Ag self, care trec, şi ele, prin timus (Comşa, 1982 ; Owen, 1983 ; Chervenak, 1985) ;

— nu este încă precizată modalitatea de dezvoltare diferenţiată a receptivităţii faţă de glicoproteinele MHC de clasele I şi II pentru cele trei tipuri principale de celule timodependente (Rupp, 1985). Limfocitele helper posedă receptori pentru glicoproteinele MHC de clasa II, în timp ce celulele citotoxice şi supresoare posedă receptori pentru molecule MHC de clasa I (Boniver, 1985).

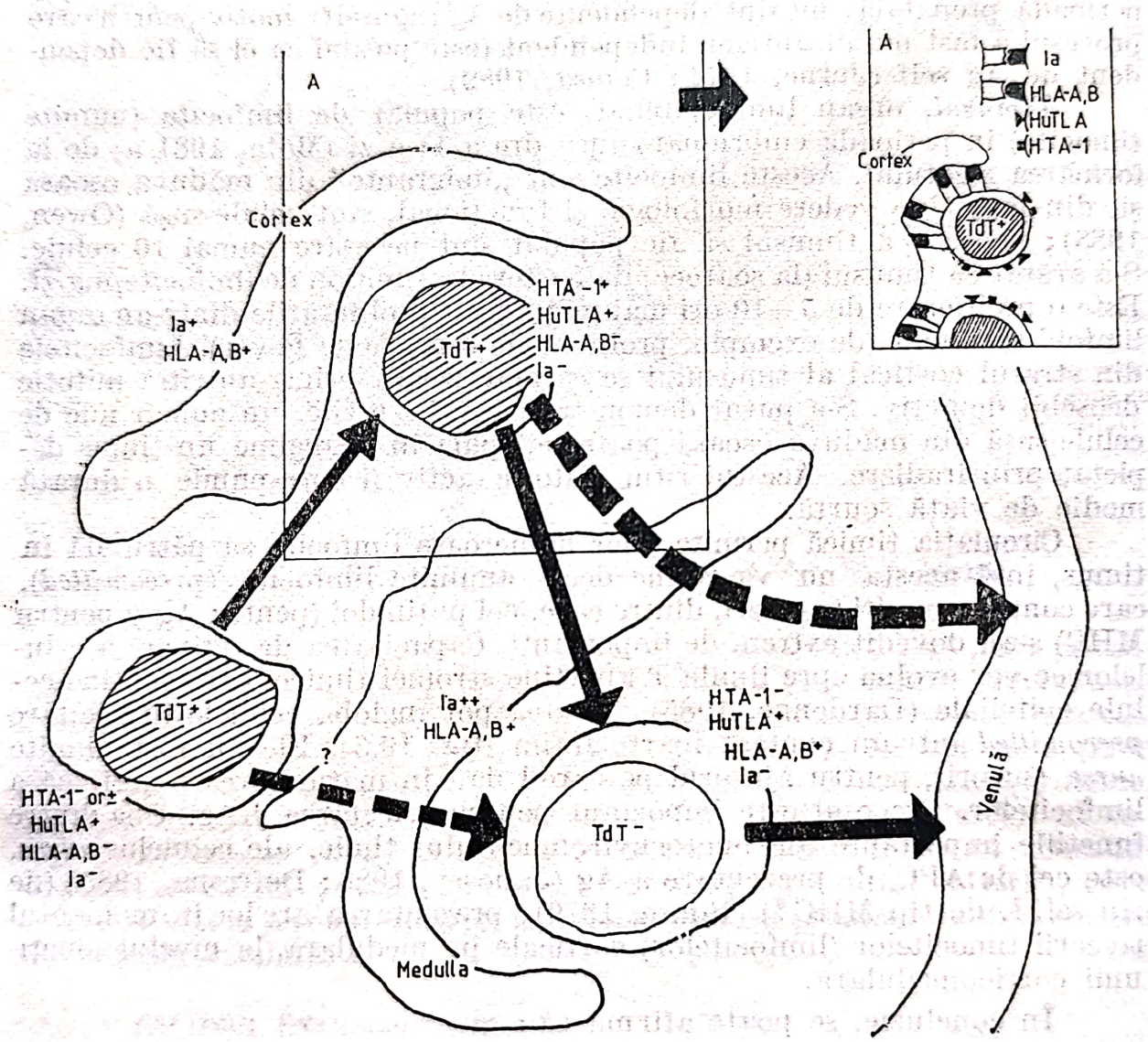


Fig. 19.3. — Microenvironmentul timic.

Celula limfocitară precursoare (TdT^+) intră în timus unde, la nivel cortical, este „instruită" într-un mediu înconjurător adecvat format de celule *nurse*, care printr-un contact intim (uneori chiar înglobînd limfocitele) selectează acele celule ce vor deveni celulele liniei T dependente (helper sau supresoare-citotoxice). În cursul procesului de maturare, celulele pierd şi capătă noi markeri antigenici şi funcţionali.

Ia = glicoproteine codificate în sistemul major de histocompatibilitate (MHC) de clasa II; HLA-A, B = glicoproteine codificate în MHC de clasa I ; TdT = deoxiribonucleotid transferaza terminală ; HTA-1 = antigen timic uman detectat prin anticorp monoclonal de şoarece ; HuTLA = antigen timocitar uman detectat prin antiser de iepure ; + = prezent ; − = absent.

Bursa lui Fabricius este unică și există numai la păsări; nu a putut fi evidențiat un organ bursoechivalent la mamifere, respectiv la om. Din punct de vedere funcțional, bursa prezintă aceleași caracteristici funcționale inductive ca și timusul. Aici însă nu se cunosc celule special inductive și posesoare a capacității de APC; se sugerează, totuși, că anumite celule epiteliale, în contextul prezentării de glicoproteine MHC de clasa II, au capacitatea de APC (Lawton, 1975). Se pare că același tip de proces, de prezentare a Ag self, este necesar pentru formarea de rețele idiotip — antiidiotip.

La păsări, celulele-susă, avînd originea în sacul vitelin, apar în bursa lui Fabricius către a 12-a zi de embriogeneză. În ziua 14 apar primele celule limfoide purtătoare de determinanți IgM. Începînd din ziua 17, limfocitele populează organele limfoide secundare. Comutarea IgM → → IgG → IgA are loc numai la nivelul bursei (Lawton, 1975). În ziua 19, bursectomia suprimă definitiv răspunsul imun umoral IgG și IgA; dacă bursectomia se efectuează cu puțin înaintea ecloziunii, puii se vor naște cu un deficit izolat de biosinteză a anticorpilor IgA.

La mamifere, rolul de organ bursal, în dezvoltarea clonelor de limfocite B s-a atribuit măduvei osoase și țesutului limfoid asociat tractului digestiv; sînt ipoteze, care deși reflectă o parte de adevăr, nu au rezistat probelor experimentale. În prezent există tendința de a se acorda rol de țesut bursoechivalent, în primul rînd (Lawton, 1975), ficatului și splinei fetale.

Limfocitele B, purtătoare de determinanți IgM, apar în ficatul fetal uman în a 9-a săptămînă de gestație. Imediat apar celule cu determinați IgG și, ulterior, în a 11-a săptămînă apar celulele IgA. Se pare că procesul de comutare genică nu se desfășoară totdeauna linear: IgM → IgD → IgG → → IgA, ci și după schema: IgM → IgD $\begin{cases} \text{IgG} \\ \text{IgA} \end{cases}$ (Cebra, 1983).

Deși face parte din factorii de microenvironment ai celulelor SI, *măduva osoasă* nu a fost studiată suficient pe linie limfocitară. Este, totuși, evident, că primele celule-susă pleacă din măduvă și că din ea generează apoi totalitatea celulelor care formează sistemele limfocitar și hematopoetic.

Factorii umorali. Orice celulă are un ciclu de viață; trecerea ei la o etapă la alta este dependentă de o serie de factori, care, acționînd asupra unor receptori specifici, imprimă saltul de maturare; lipsa unuia din acești factori sau receptori blochează celulele în stadiul lor precoce de dezvoltare. Mulți dintre factorii umorali au fost izolați, iar unii au fost și sintetizați. Acțiunea lor este extrem de extinsă pentru unii și foarte restrînsă pentru alții:

— se cunosc factori strict specifici, care stimulează generarea în parte a fiecărei linii de populații din măduvă (Pazdernik, 1980) (tabelul 19.I) sau factori ce stimulează numai celulele progenitoare (granulocitară, limfocitară etc.);

— sînt alți factori, cu evantai larg de acțiune și capacitate de a stimula mai multe etape ale maturării fenotipice a celulelor SI; de exemplu alfa-1-timozina stimulează celulele TdT^+, pentru a trece în celule $Ly\text{-}123^+$, dar și celule T helper mature.

La adult, rolul acestor factori, mai ales al celor timici, a fost dovedit numai pe bază de criterii clinice, care au permis constatarea că adminis-

trarea lor poate conduce la restaurarea unei tulburări de imunitate (Ramot, 1981; Martelli 1982; Boeru, 1983).

Tabelul 19.I

Factorii hormonali peptidici inductori ai celulelor progenitoare la nivelul sistemului imun şi hematopoetic

Eritropoetina	stimulează eritropoeza
Factorul stimulator al granulo-monocitopoezei	
Factorul stimulator al coloniilor de granulocite — monocite (g.m. 23 000 dal, glicoproteină)	
Factorul stimulator al coloniilor de granulopectină (g.m. 45 000 dal, glicoproteină)	stimulează granulocitopoeza
Factorul stimulator al activităţii coloniilor	
Ubiquitina, *Burst promotion activity*	stimulează toate liniile derivate din celula-sușă
Factorul stimulator al eozinofilopoezei	

Pentru ca factorii inductori să fie activi este necesar ca celulele asupra cărora acţionează să exprime, pe suprafaţa lor, receptori specifici. Factorii inductori pot fi imunogeni, dacă sînt administraţi altor specii; imunogenitatea lor permite să se presupună apartenenţa lor la reţeaua imună. Pentru factorii de origine timică (tabelul 19.II), extrem de importanţi în ontogenia timodependentă, cercetările sînt mai avansate; în absenţa hormonilor timici, limfocitele T dispar în decurs de 30—50 de zile din zonele elective ale organelor limfatice secundare.

Timozina reprezintă un grup de factori biologici activi presupuşi a fi „hormoni timici". Din timusul de om şi de animal s-au izolat următoarele polipeptide acide, cu masă moleculară mai mică de 10 000 daltoni, care diferă în secvenţă şi sarcină electrică:

— alfa-1-timozina (fig 19.4) ar induce conversia celulelor Ly-123$^-$(TdT$^+$) în celule Ly-123$^+$; în plus, ea stimulează axa hipotalamo-hipofizo-cortizolică (Blalock, 1985);

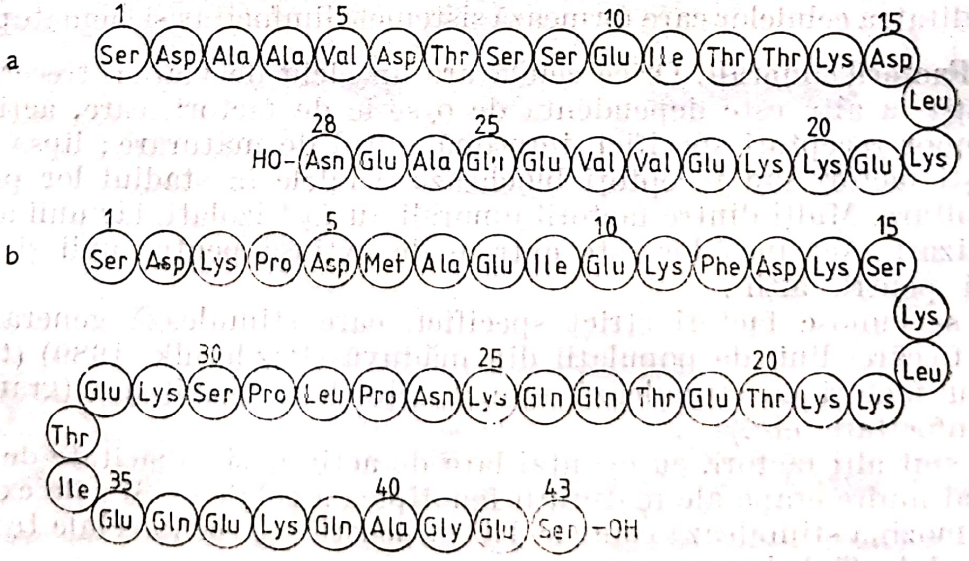


Fig. 19.4 — Structura timozinei α-1 şi β-4.

Tabelul 19.II

Preparate timice („hormoni" timici)
(după Chimion, 1982; Comșa, 1982; Boeru, 1983; Pereţianu, 1985 a)

Denumirea	Grupul de cercetare	Structura (g.m. în daltoni)	Funcţia (creşte)
A. *Proteine* Timozina	A. Goldstein	polipeptid heterogen 2000—12000	α : T_H, IL2, induce Agθ β_4
Factorul timic uman	Trainin	polipeptid 2000—4000	cAMP în timocitul neonatal MLC, T helper
Hormonul homeostatic timic	Comșa		
Polipeptidul timic	G. Goldstein		
Timopoetina	Friedman	tip I tip II 5562	maturare T *in vitro*, *in vivo* induce Ag θ, Ig; bloc transmisie neuromusculară *in vitro*
Factorul seric timic	Bach	847	funcţie supresor
Factorul stimulator al limfocitelor	Luckey		
Fracţiunea polipeptidică timică	Milcu—Potop		
B. *Lipide* Timosterina	Milcu—Potop		

— alfa-7-timozina ar induce formarea celulelor T supresoare;
— beta-7-timozina (identică cu ubiquitina?);
— beta-3 și beta-4-timozina (fig. 19.4) ar acţiona asupra celulelor T precursoare.

În serul de om normal, concentraţia acestor factori începe să scadă după a 2-a sau a 3-a decadă de viaţă; concentraţia lor scade și în anumite condiţii patologice (în leucemia limfoidă cronică, în unele imunodeficienţe primare etc.).

Timopoetina este un polipeptid, cu masă moleculară de 5 562 daltoni, sintetizat de timusul epitelial și secretat în sînge. În secvenţa acestui polipeptid, constituită din 49 de aminoacizi, se descriu substituţii de aminoacizi în două poziţii, care diferenţiază forma moleculară I de forma II; se mai descrie un tridecapeptid biologic activ, care corespunde unui fragment situat între poziţiile 29 și 41 din lanţul polipeptidic al timopoetinei.

Scanned with OKEN Scanner

Timopoetina, interacţionînd cu pretimocitele, prin intermediul unui receptor specific, activează adenilciclaza, care ar declanşa diferenţierea rapidă a celulelor-suşă şi maturarea lor structurală şi funcţională : maturarea structurală se traduce prin apariţia markerilor antigenici limfocitari caracteristici celulelor din corticala timusului, iar cea funcţională prin apariţia reactivităţii la acţiunea mitogenilor specifici celulei T (PHA, Con A etc.).

Factorul umoral timic (*FHT*) induce imunocompetenţa celulelor din splina şoarecilor timectomizaţi neonatal.

În concluzie :

— celulele epiteliate din timus sintetizează şi secretă una sau mai multe substanţe care conferă limfocitelor T reactanţa imunologică şi contribuie la diferenţierea lor în diferite tipuri de limfocite T ;

— este greu de precizat dacă sînt mai multe substanţe cu proprietăţi biologice diferite sau o singură substanţă cu proprietăţi diferite în funcţie de factorii din mediu ;

— este, de asemenea, greu de apreciat dacă substanţa sau substanţele sînt hormoni în sensul clasic al noţiunii ;

— independent de FHT, în plasma de om există şi alte peptide cu activitate asemănătoare hormonului (lor) timic(i) ; prin acţiunea lor, mimînd acţiunea hormonilor timici, par să stimuleze selectiv sinteza de cAMP a celulelor hidrocortizonsensibile, creşterea populaţiei de timocite hidrocortizonrezistente, respectiv transformarea celulelor cortizonsensibile în celule cortizonrezistente.

În cursul procesului de involuţie a timusului, anumite activităţi hormonale timice şi serice descresc, treptat, pentru a dispărea complet în a şasea decadă de viaţă ; la 50 de ani, nivelul FHT încă mai este detectabil, iar după 60—70 de ani, activitatea sa dispare.

Există cercetări care au demonstrat :

— paralelism între involuţia timică severă şi declinul activităţii hormonului timic circulant ;

— deficitul secretor (cel puţin parţial) al timusului în majoritatea imunodeficienţelor primare şi a celor combinate (nivel scăzut al timopoetinei şi FHT, absenţa completă a timozinei etc.) ;

— la bolnavii cu imunodeficienţe, pragul hormonilor timici creşte după transplant de măduvă osoasă de la donatorii sănătoşi (celulele precursoare invadînd timusul deficitar potenţează producţia de hormoni timici) ;

— la aceiaşi bolnavi, transplantul de timus fetal aplicat după transplantul de ficat fetal readuce la normal FHT şi ameliorează funcţia imunologică ;

— atît timopoetina, cît şi FHT sînt complet absente în sindromul Di George şi revin la normal după transplantul de timus fetal.

Analiza factorilor şi a celulelor asupra cărora acţionează ei a arătat că fiecare etapă în dezvoltarea ontogenică a unei linii celulare poate fi sau este stimulată de alt factor. De exemplu, pentru linia T dependentă, alfa-1-timozina stimulează celula TdT^+, care trece într-un stadiu „mai matur" $Ly\text{-}123^+$. Anterior, beta-3-timozina s-a dovedit a stimula celulele TdT^- pentru a trece la celule TdT^+ ; celulele mai mature sînt stimulate

diferențiat, specific, de către alfa-1- (celulele helper) și alfa-7- (celulele supresoare) (Martin du Pan, 1984) (fig. 19.5).

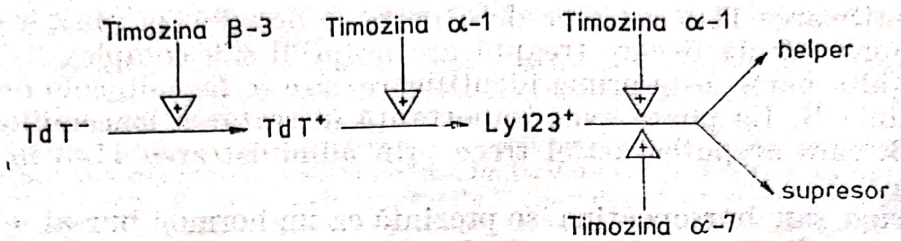


Fig. 19.5. — Stimularea prin „hormoni timici" a diferențierii limfocitelor T.
TdT = deoxiribonucleotid transferaza terminală este un marker pentru precursori; Ly-123+ este un marker pentru precursori mai maturi; celulele mature sînt stimulate specific de către hormoni diferiți (vezi text).

Mai puțin identificați sînt factorii care determină trecerile de la anumite forme tinere de limfocite B la altele mai evoluate (sau mai evoluate din punct de vedere funcțional). De curînd s-au izolat și identificat structura și funcția unor substanțe care au capacitatea de a acționa asupra unor limfocite B foarte tinere, de tipul pre-B, care prezintă următorul fenotip: Ig de tip μ în citoplasmă, Ag B220, GF1.2, AA4.1 (acestea nu prezintă markeri ai celulelor T sau ai celulelor mature). Aceste substanțe au fost denumite IL-3 (Fung, 1984; Palasios, 1984) și bursina (Avdhya, 1986).

Interleukina-3 (*IL*-3) este o glicoproteină cu g.m. 28 KD, secretată de celule T stimulate prin Ag sau mitogen (încă o dovadă a dependenței liniei B de linia T — Kawanishi (1983), Sidman (1984) — și a faptului că Ag self este cel care stimulează reactivitatea SI (Chervenak, 1985) și de celule mielocitare (epiteliale sau limfoide?).

Are capacitatea de a transforma celulele B, cu fenotipul descris, în celule B care secretă IgM. De asemenea, poate stimula proliferarea și poate menține în viață (*in vitro*) culturile de celule B imature, la fel cum pentru celulele mature acționează BCGF (vezi cap. 20, tabelul 20.II). În legătură cu acest fapt este de menționat că celulele B mature posedă receptori pentru BCGF, dar nu și pentru IL-3, în timp ce celulele B tinere posedă receptori pentru IL-3, dar nu și pentru BCGF. Această situație este un argument pentru ipoteza conform căreia în cursul dezvoltării ontogenetice și apoi al dobîndirii de noi funcții, odată cu apariția de Ig de suprafață, unii dintre vechii receptori, necesari odată pentru dezvoltare, dispar; receptorii pentru IL-3 dispar datorită sau concomitent cu exprimarea pe membrana plasmatică a receptorilor pentru Ag, adică a Ig (același fenomen se petrece cu RIL-2 și RAg de pe suprafața celulelor T în cursul dobîndirii capacității funcționale postactivare prin Ag (vezi p. 151). De asemenea, acest fenomen arată că pentru același tip de activare, de exemplu, pentru proliferare, sînt necesari factori diferiți, dacă celulele se găsesc pe trepte diferite de dezvoltare ontogenetică: celulele pre-B necesită pentru proliferare IL-3, în timp ce celulele B mature necesită BCGF.

IL-3 se aseamănă mult cu BCMF (*B cell maturation factor* = factorul de maturare a celulei B) identificat recent (Sidman, 1984) ca o glicoproteină cu g.m. de 50—5 000 daltoni, ce transformă *only* μ *B cell* în celule B cu IgM (stimulează sinteza lanțului L); această proteină este derivată din celule T.

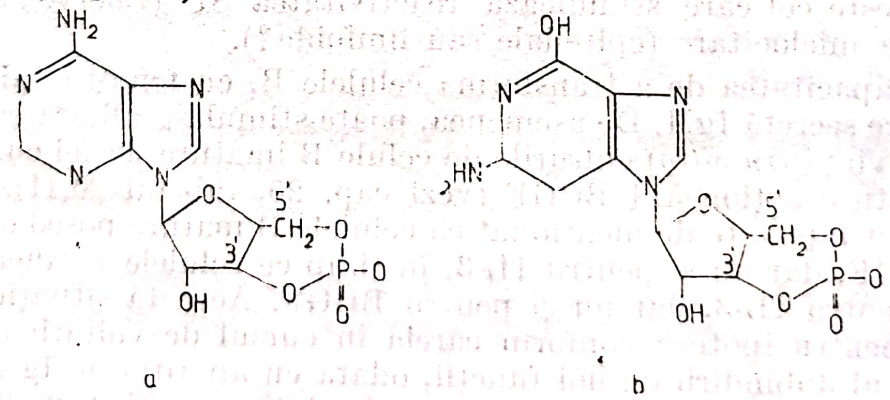
Identificarea IL-3 este, pe de o parte, o dovadă, în plus, a conceptului conform căruia fiecare treaptă are propriul său complex de factori, iar, pe de altă parte, este prima identificare care se face dincolo de celula-susă, pe linia B. Ea poate avea importanță în tratarea leucemiilor cu celule pre-B, care ar putea astfel trece prin administrarea IL-3 în treapta următoare.

Bursina sau bursopoetina se prezintă ca un hormon bursal selectiv în stimularea pre-B. Ea este formată din trei aminoacizi: Lys — His — Gly și pare a fi secretată și de ficatul fetal. Bursina stimulează diferențierea spre celula B prin creșterea cGMP.

2. FACTORII INTRACELULARI

Fiecare celulă posedă un echipament enzimatic capabil să preia structura antigenică (sau orice altă informație) de la nivelul membranei plasmatice și să o transforme în reacții metabolico-energetice. Activarea acestor reacții este dependentă de numeroase sisteme de traductori (mesageri secundari), sisteme care conțin molecule cu rol-cheie pe liniile catabolică sau anabolică. Au fost descrise sisteme, ca cel al transmetilazelor, al inozitolului sau al prostaglandinelor, dar cele mai studiate au fost (și sînt) sistemele ciclicnucleotidelor (cN); ciclica denozinmonofosfatului (cAMP) și ciclicguanozinmonofosfatului (cGMP).

Pentru înțelegerea proceselor intime legate de activitatea *sistemului cN*, în raport cu maturarea și diferențierea celulelor SI, amintim că celulele imunocompetente sînt, ca și alte celule din organism, dependente de mecanismele generatoare de energie. Pe lîngă eliberarea de energie, prin scindarea legăturilor lor macroergice ATP și GTP, formează, în reacția unor ciclaze (AC și GC), nucleotide ciclice implicate în transcrierea intracelulară a unor semnale din exterior (cAMP și cGMP) (fig. 19.6).



a b

Fig. 19.6. — Structura adenozinmonofosfatului ciclic (cAMP) **(a)** și a guanozinmonofosfatului ciclic (cGMP) **(b)**.

În activitatea lor, limfocitele și monocitele produc cAMP și cGMP, substanțe considerate „mesageri secundari" în mecanismul de acțiune a activatorilor specifici (PHA, Con A, factori serici timici, antigene) și nespecifici (hormoni). Pînă acum cîțiva ani, cAMP a fost considerat mesager „unic". Studii mai vechi afirmă că stimularea limfocitelor mici prin PHA duce la creșterea intracelulară de cAMP, urmată de activitatea celulelor, fenomen tradus prin transformarea lor blastică. În același timp s-a observat că o creștere peste o anumită limită (considerată „optimă") a cAMP provoacă inhibarea funcționalității celulelor amintite. Alte studii au eviden-

ţiat că limfocitele activate răspund la stimuli prin scăderea cAMP. Acest comportament, aparent paradoxal, a generat ipoteza că celulele imunocompetente se activează prin alt mesager, respectiv cGMP, nucleotid ciclic ce stimulează şi sistemele enzimatice proliferative intracelulare.

Într-adevăr, printre celulele „cGMP pozitive" sînt citate şi celulele hematopoetice. Studiile referitoare la mecanismul de activare a cGMP au fost la început îngreuiate de nivelul intracelular scăzut al cGMP, comparativ cu cel al cAMP (cAMP normal = $5 \pm 0{,}5$ pmol/10^7 celule), raportul cAMP/cGMP fiind de 100 :1.

Cercetări recente, referitoare la modalitatea de activare a celulelor imunocompetente prin variaţia cN, sugerează că ar exista două categorii de celule imune : cAMP pozitive şi cGMP pozitive (vezi şi Pereţianu, 1983b).

Prin mijloace de purificare şi izolare a anumitor categorii de celule, conform unei identităţi funcţionale, s-a dovedit că celulele mature limfocitare cAMP pozitive nu sînt capabile de proliferare, dar au capacitatea de a elabora rozete E (spre deosebire de cele non-cAMP pozitive, care proliferează, probabil prin cGMP, şi ornitindecarboxilază). Se pare că aceste celule au rol represor sau supresor.

S-a arătat că şi celulele limfocitare tinere, ca şi celulele splenice şi timocitele tinere, sînt cAMP pozitive ; administrarea de factori peptidici timici determină creşterea precoce a nivelului lor de cAMP.

Majoritatea celulelor leucocitare devin active prin cGMP ; cGMP creşte în limfocite ca urmare a stimulării care conduce la proliferare, la creşterea toxicităţii, la formarea anumitor rozete, precum şi la creşterea secreţiei de limfokine (de exemplu, MIF, limfotoxină).

Unele studii demonstrează că există substanţe, care, stimulînd GC (acetilcolina, timpoetina, timozina, levamizonul, imidazolul, factorii de transfer, factorul de activare limfocitar, insulina, serotonina etc.), cresc funcţionalitatea celulelor imunocompetente. Alte studii scot în evidenţă faptul că prin creşterea cAMP, celulele imunocompetente devin hipofuncţionale ; hipofuncţionalitatea se traduce prin scăderea mitogenezei, a producţiei de limfokine (a MIF, a numărului de celule K, a citotoxicităţii), a formării de anumite rozete, a citotoxicităţii dependentă de Ag—Ac şi a producţiei de monokine, dar prin creşterea duratei de supravieţuire a grefelor.

Unele substanţe ce favorizează creşterea cAMP (PGE_2, β-catecolamine, teofilina, histamina) scad funcţionalitatea celulelor imunocompetente, favorizînd astfel inflamaţiile cronice. Alte substanţe ce potenţează cAMP (vincristina şi colchicina) sînt de mult folosite ca imunosupresoare.

Se pare că răspunsul limfocitelor nu depinde numai de creşterea cGMP, ci, în mai mare măsură, şi de creşterea raportului cGMP/cAMP : la anumite leucocite se observă, în prezenţa unei cantităţi constante de cGMP, scăderea nivelului cAMP, urmată de activarea celulară. Teoretic, fenomenul se poate produce prin două mecanisme :

— creşterea catabolizării cAMP, prin creşterea activităţii fosfodiesterazei şi

— scăderea producţiei de cAMP, prin scăderea funcţionalităţii AC. În mare măsură, acest ultim mecanism modifică raportul cN în favoarea cGMP. Se pare că la acest nivel acţionează şi o mare parte a medicamentelor ce cresc imunocompetenţa.

Procesul de activare a GC şi AC este intim legat de infuzia intracelulară a Ca^{2+} extracelular. Fenomenele imune pot fi declanşate şi de ionoforii penntru Ca^{2+}, introduşi în mediul de cultură. Împreună cu Ca^{2+}, cGMP activează, la nivelul nucleului, acetilarea histonelor, fosforilarea nonhistonelor, RNA-polimeraza DNA-dependentă. Pe această cale se ajunge, pînă în final, la sinteza de RNA, cu sinteză de proteine „de export". Influxul de Ca^{2+} extracelular este necesar pentru o acţiune optimă, dar şi numai cGMP singur poate activa, mai slab, celulele. S-a dovedit că cAMP nu exercită reacţiile menţionate, în schimb prin proteinkinaze conduce la degranulare şi favorizează diferenţierea celulară (fig 20.41).

Un loc aparte în reglarea cN limfocitară îl ocupă PG.

1) În funcţionalitatea limfocitului, PGE_2 stimulează creşterea cAMP (substanţele anti-PG scad cAMP). PG sînt eliberate din limfocitele activate (*nonadherent lymphocytes* = NAL). Ele stimulează alte limfocite (*glass adherent lymphocytes* = GAL), represoare sau supresoare, care se activează prin cAMP, eliberează un factor peptidic cu greutate moleculară mică, care s-a dovedit a inhiba celule activate (prin scăderea DNA). Deci, creşterea cAMP pare să inhibe indirect funcţionalitatea limfocitelor NAL, efectoare. Se confirmă astfel că există două categorii de celule limfocitare : cAMP pozitive, cu rol de supresor, şi celule cGMP pozitive (cAMP negative), cu rol efector (fig. 19.7).

2) În funcţionalitatea monocitelor şi a macrofagelor, PG ocupă o dublă poziţie, ca reglator al reacţiilor monolimfocitare şi ca efector în procesul fagocitozei (fig. 20.47).

Ca reglator, eliberarea de PGE de către macrofage determină creşterea cAMP în unele celule, urmată de degranularea lor, cu eliberare de enzime cu rol distructiv şi/ sau reparator. Eli-

berarea de PGF stimulează monocitele și macrofagele, care prin cGMP eliberează substanțe active cu rol chemotactic și vasodilatator (*eosinophyl chemotactic factor of anaphylaxis, platelet anaphylaxis factor*, serotonină , alte prostaglandine, leucotriene etc.); PGF stimulează și unele limfocite care pot elibera diferiți factori proteici activi (de exemplu, *osteoclast activiting factor*).

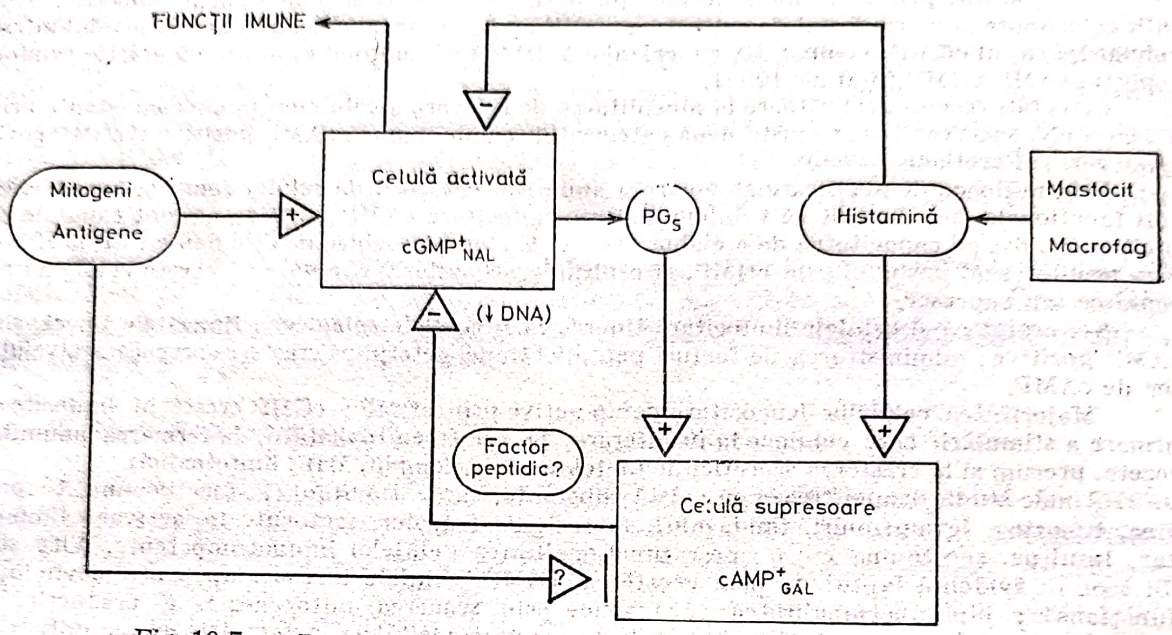


Fig. 19.7. — Raportul ciclicnucleotidic la nivelul celulelor imunitare.
Celulele T helper (NAL), ca și celulele efectoare (B, Tc și nespecifice) se activează prin sistemul guanilat ciclază/guanozin-monofosfat ciclic (cGMP), în timp ce celulele T supresoare (GAL) se activează prin sistemul adenilat ciclază/adenozinmonofosfat ciclic (cAMP). În aceste relații intervin o mulțime de mediatori chimici, printre care prostaglandine (PG_S) și histamina, implicați în procese de feedback, ca și diferiți factori supresori specifici și nespecifici. ? = antigenul activează concomitent limfocitul T_H și T_S sau activarea se face de la T_H la T_S (vezi și circuitul din balanța clonală).
NAL = limfocit neaderent la vasul de experiență *nonadherent lymphocyte*;
GAL = limfocit aderent la sticlă *glass adherent lymphocyte*.

Ca efector, eliberarea de PG, precum și a altor compuși derivați din acidul arahidonic, determină apariția de RDLO, printre care superoxidul ($O_2^{\cdot-}$), puternic leucochemotactic, și radicalul hidroxil($OH^{\cdot}$), puternic litic (bactericid, celulolitic), elemente de importanță majoră în exercitarea funcțiilor lor fagocitare (vezi fig. 20.38). Celulele dispun de mijloace de apărare împotriva efectelor nocive ale enzimelor proteolitice și ale radicalilor liberi derivați din oxigen (RLDO) prin sisteme enzimatice protective antioxidante (SEPAO) și antiproteolitic (SEPAP) (Belloiu, 1985).

Aceste date privind răspunsul cN în celulele imune sugerează că există trei etape în evoluția celulelor imunocompetente:

— etapa de maturare a celulelor tinere, în care limfocitele sînt lipsite de caractere fenotipice (nu posedă markeri de suprafață) și de funcții imune. Ele pot fi activate de factori specifici proteici timici și răspund prin creșterea cAMP, devenind astfel susceptibile de diferențiere (maturare) nu și de proliferare;

— etapa de limfocit diferențiat, care posedă caractere funcționale și

— etapa finală, în care se dobîndesc și funcțiile imunospecifice.

S-a dovedit că în ultimele două etape stimularea celulelor se face prin creșterea cGMP; celulele sînt susceptibile de proliferare și de exercitarea funcțiilor imunologice.

D. Lineajul celulelor sistemului imun

Cunoştinţele generale asupra celulelor-suşă, progenitoare, diferenţiate şi mature (*end stage*) creează numai cadrul pentru înţelegerea fenomenului, pentru că celulele nu se dezvoltă în salturi de tipul etapelor amintite. Există numeroase subetape sau etape intermediare, care sînt cercetate prin studiul markerilor de membrană .Acest studiu a arătat, pe de o parte, că prezenţa unor anumiţi markeri indică o anumită etapă sau subetapă şi, pe de altă parte, că pentru o anume etapă există un anumit tipic în distribuţia markerilor; distribuţia lor (adică a tipurilor de Ag) depinde de o anumită organizare a membranei celulare, la nivelul căreia apar unii receptori şi dispar alţii; schimbarea receptorilor conduce la activarea funcţională într-un anumit sens. Studiul corelativ morfologic (fenotipic) — funcţional defineşte gradul de încadrare a unei celule sau unui grup de celule într-o anumită etapă evolutivă.

Mecanismul prin care are loc trecerea într-o etapă „mai matură" este complex şi reflectă reorganizarea membranei celulare (fig. 19.8). El este, probabil, oglinda reorganizării funcţionale citoplasmatice-nucleare.

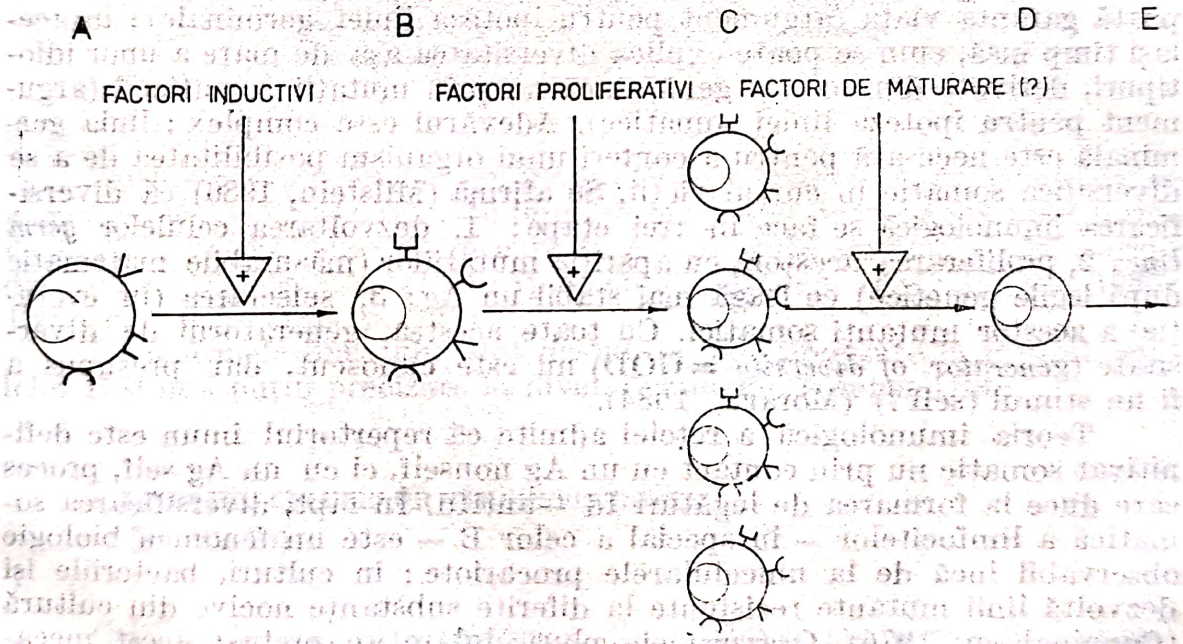


Fig. 19.8. — Mecanismul procesului de proliferare şi diferenţiere ontogenică. A. Stadiu precoce, imatur. B. Modificare fenotipică: reorganizare membranară, achiziţie de markeri, pierdere de markeri. C. Proliferarea celulei modificate fenotipic (celula matură). D. Maturare funcţională. E. Reluarea ciclului (A', B', C', D').

Numai după reorganizarea membranară are loc procesul de proliferare a celulelor cu caractere fenotipice nou apărute; după proliferare se constată modificări în sensul că celula capătă însuşiri funcţionale caracteristice etapei respective. Distanţa dintre achiziţia unui marker fenotipic şi funcţia care i-a fost atribuită poate fi şi de cîteva zile (Boyse, 1975). Printre cele mai importante modificări funcţionale la nivelul celulelor SI sînt cele de formare a receptorilor pentru antigen (RAg) cu specificitate strictă.

Scanned with OKEN Scanner

RAg este elementul de bază care, diferențiind liniile de celule limfocitare crează tipul de funcționalitate în cadrul SI.

Problema achiziției receptorului pentru antigen (RAg), ca element de comunicare între celule, este dezbătută în cadrul a două ipoteze (Gearhart, 1984):

— Ipoteza liniei germinale (*germ line genes*), care stipulează că diversitatea RAg se face numai prin elemente deja codificate în informația genetică a unui organism, informație transmisă ereditar. Procesul are loc prin: segmente nelegate de gene, care urmează un proces aleator de legare imprecisă. Genele liniei germinale sînt, probabil, selectate în cursul evoluției pentru a codifica RAg care sînt esențiale pentru supraviețuire. Expresia acestui proces este, probabil, cel mai adecvat reflectat de formarea Ig de tip IgM.

— Ipoteza liniei somatice, în ultimul timp susținută de numeroase cercetări (Tonegawa, 1983), se bazează pe existența mutațiilor ce apar tardiv în cursul evoluției ontogenetice, prin schimbarea numai a unor codoni unici pentru anumite regiuni dintr-un nucleotid codificator.

Ambele ipoteze sînt pînă la un punct valabile; nu este posibilă formarea unui organism fără a fi codificată în zigot informația care să-i poată garanta viața (argument pentru ipoteza liniei germinale); în același timp însă, cum se poate explica diversitatea așa de mare a unor idiotipuri, derivate din aceeași genă, dacă nu prin mutații somatice? (argument pentru ipoteza liniei somatice). Adevărul este complex: linia germinală este necesară pentru a conferi unui organism posibilitatea de a se diversifica somatic în cursul vieții. Se afirmă (Milstein, 1986) că diversificarea imunologică se face în trei etape: 1, dezvoltarea celulelor *germ line*; 2, proliferarea acestora cu apariția mutațiilor (măsurabile matematic după legile genetice) ce leagă mai stabil un Ag; 3, selectarea (în evoluție) a acestor mutanți somatici. Cu toate acestea, generatorul de diversitate (*generator of diversity* = GOD) nu este cunoscut, dar presupus a fi un stimul (self?) (Moraru, 1984).

Teoria imunologică a rețelei admite că repertoriul imun este definitivat somatic nu prin contact cu un Ag nonself, ci cu un Ag self, proces care duce la formarea de legături Id —antiId. În fapt, diversificarea somatică a limfocitelor — în special a celor B — este un fenomen biologic observabil încă de la unicelularele procariote: în culturi, bacteriile își dezvoltă linii mutante rezistente la diferite substanțe nocive din cultură (Cunningham, 1976). Organismele pluricelulare au preluat acest mecanism, nu pentru a-și forma, în evoluția lor, indivizi mutanți, ci pentru a-și dezvolta sisteme limitate de celule mutante (fig. 19.9), care au capacitatea de a stoca informația structurală biologică, fără pierdere de energie. Unul dintre cele mai eficiente sisteme biologice, care în evoluție au ajuns la o mare capacitate de înmagazinare de informații pe bază de mutații, este sistemul limfocitar; acesta a integrat informația nouă, mutantă, cu cea preluată de la linia germinală (Cunningham, 1976). Această experiență mutagenă somatică nu este transmisă genetic, după cum nici experiențele trăite de sistemul nervos nu sînt transmise generațiilor descendente. Oricum, dacă organismul are capacitatea de a răspunde la orice fel de Ag nou prin selectarea unui mutant somatic adecvat, trebuie admis că mutantul a fost generat de un Ag self (Avrameas, 1983).

Ca principiu general, forţele evoluţioniste par a modela sistemul paratopilor imunoglobulinici în aşa fel, încît fiecare individ să posede informaţia necesară de a sintetiza toate regiunile V care pot fi elaborate în cadrul speciei. Fenomenul este în contrast cu sistemul de recunoaştere T în care ceea ce este imunogen (*responder*) variază de la un individ la altul în cadrul aceleiaşi specii.

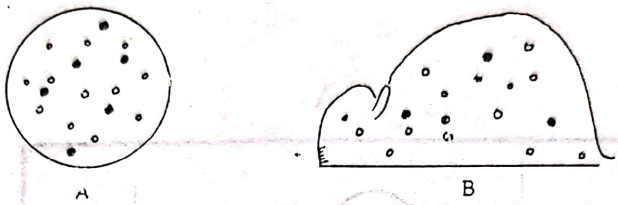


Fig. 19.9. — Apariţia de celule mutante. Într-un anumit mediu de cultură (A), dintr-un tip de microorganism, în funcţie de factori încă necunoscuţi pe deplin, iau naştere populaţii mutante, cu posibilităţi de adaptare la mediu. Procesul existent în lumea unicelulară poate fi valabil şi pentru sisteme celulare ca sistemul imun, care, într-un organism superior (mamifer) (B), se dezvoltă mutant în funcţie de anumiţi stimuli, generînd diversitatea enormă de receptori pentru antigen.

Înţelegerea proceselor de recombinare somatică şi de diversificare a receptorilor prin mutaţii este importantă pentru înţelegerea unor forme de boală limfoproliferativă în care se pot produce schimbări de marker de clone de la o aceeaşi celulă cap de clonă (Minden, 1985; Meeker, 1985; Rafeeld, 1985), (vezi p. 121).

Mecanismele lineajului sînt destul de bine precizate la nivelul celulelor B şi mai puţin precizate la nivelul celulelor T dependente.

1. LINEAJUL CELULELOR TIMODEPENDENTE (fig. 19.10)

Celulele timice, care migrează din măduvă, fac parte din categoria celulelor-susă. Acestea sînt predeterminate să devină timocite, spre deosebire de alte celule medulare care nu rămîn în timus (Reinherz, 1980; Foon, 1982).

După ce pretimocitele se maturează, formează timocite precoce de stadiul I care reprezintă aproximativ 10 % din întreaga populaţie de celule din timus şi poartă Ag (OKT) anti-T9 şi anti-T10.

Maturarea timocitelor precoce (stadiul II) se produce după pierderea Ag anti-T9 şi achiziţia Ag anti-T6, reţinînd Ag anti-T10. La acestea se adaugă şi Ag anti-T4 şi anti-T5. În stadiul II, timocitele nu posedă capacităţi funcţionale specifice limfocitelor T circulante; ele reprezintă aproximativ 70 % din populaţia celulelor timice.

Pierderea Ag anti-T6 și achiziția Ag anti-T1 și anti-T3 este caracteristică unui stadiu mai matur (stadiul III), în care limfocitele respective sînt mature din punct de vedere funcțional față de Ag nonself, dar nu au încă posibilitatea de a-și evidenția această capacitate (cel puțin pînă nu sînt „exportate" este vorba de un fenomen observabil *in vitro*). Tot

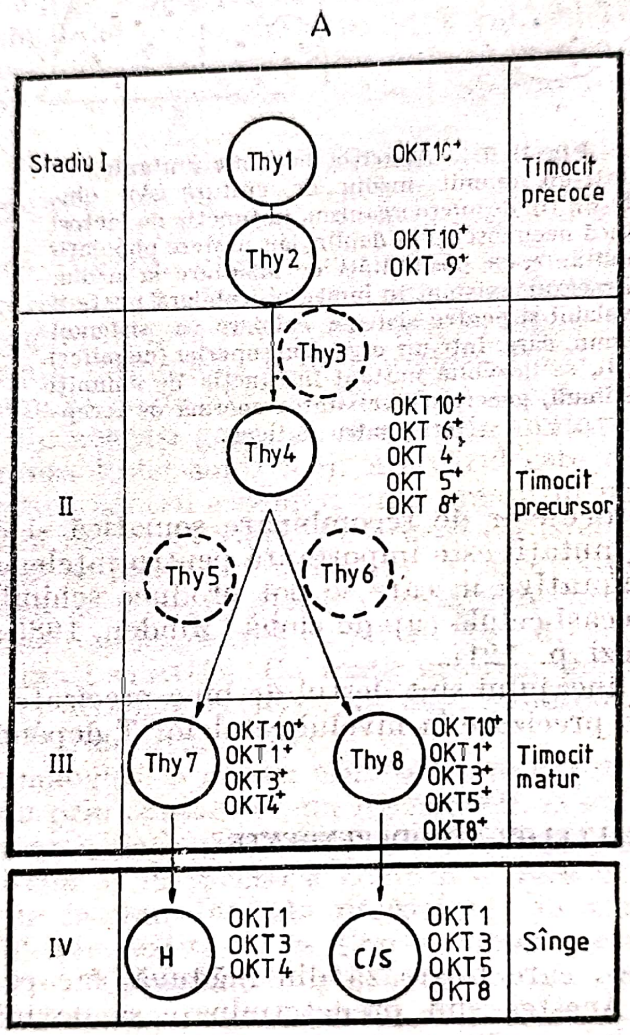
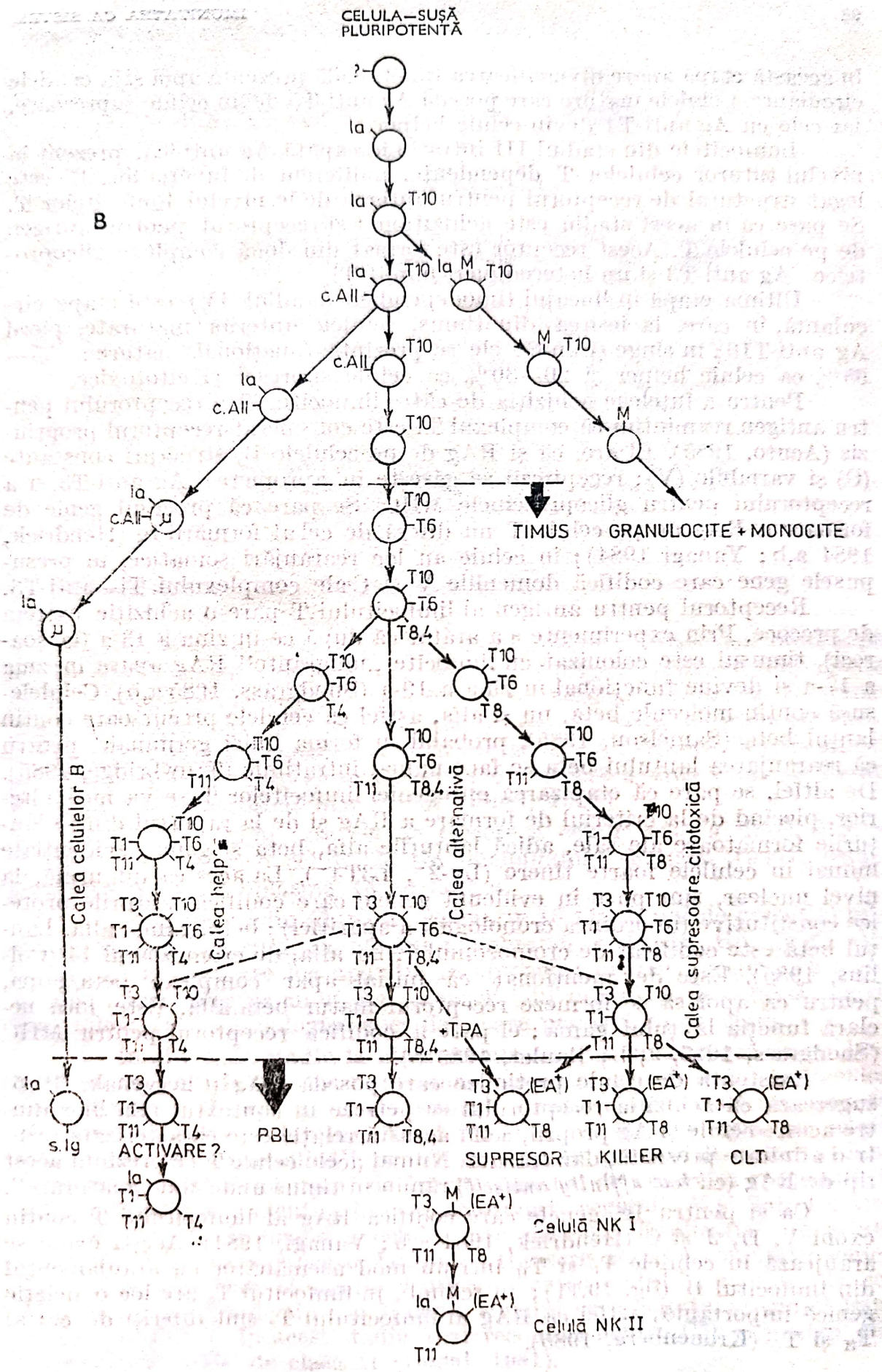


Fig. 19.10. — Dezvoltarea ontogenică a limfocitelor T.
A. Dezvoltarea timocitelor (Thy) spre limfocitele T dependente pleacă de la o etapă precoce (stadiul I), cînd celulele poartă anumiți determinanți fenotipici — markeri de membrană; urmează o etapă mai complexă, mai lungă (stadiul II), în care are loc, pe lîngă achiziționarea unor capacități funcționale specifice, și dezvoltarea fenotipică ce permite împărțirea limfocitelor, din această fază, în liniile helper și supresor. În stadiul III, timocitele sînt mature, dar virgine. În stadiul IV, ele părăsesc timusul pentru a deveni, în sînge și limfă, limfocite helper (H) și limfocite cu funcții supresoare și citotoxice (C/S). **B.** Studii mai aprofundate arată că stadialitatea conține multe alte etape intermediare.



Scanned with OKEN Scanner

în această etapă apare diversificarea funcţională prezentă apoi şi la celulele circulante. Celulele mature care posedă Ag anti-T5 devin celule supresoare, iar cele cu Ag anti-T4 devin celule helper.

Limfocitele din stadiul III intratimic capătă Ag anti-T3, prezent la nivelul tuturor celulelor T dependente, indiferent de funcţia lor. El este legat structural de receptorul pentru antigen de le nivelul limfocitelor T. Se pare că în acest stadiu este achiziţionat şi receptorul pentru antigen de pe celulele T. Acest receptor este format din două complexe glicoproteice : Ag anti-T3 şi un heterodimer, numit Ti.

Ultima etapă în lineajul timodependent (stadiul IV) este etapa circulantă, în care, la ieşirea din timus, celulele anterior maturate, pierd Ag anti-T10 ; în sînge şi limfă, ele se prezintă funcţional mature : 55—65% ca celule helper şi 20—30% ca celule supresor şi citotoxice.

Pentru a înţelege achiziţia de către limfocitul T a receptorului pentru antigen reamintim că complexul Ti este considerat receptorul propriu-zis (Acuto, 1985). El are, ca şi RAg de pe celulele B, structuri constante (C) şi variabile (V) ; receptorul se găseşte în apropierea Ag anti-T3 şi a receptorului pentru glicoproteinele MHC. Se pare că procesul genic de formare a RAg de pe celula T nu diferă de cel al formării Ig (Hendrick, 1984 a,b ; Yanagi 1984) ; în celule au loc rearanjări somatice, în presupusele gene care codifică domeniile V şi C ale complexului Ti—anti-T3.

Receptorul pentru antigen al limfocitului T pare o achiziţie extrem de precoce. Prin experimente s-a arătat că după ce în ziua a 13-a (la şoareci), timusul este colonizat cu limfocite „imigrante" RAg apare în ziua a 17-a şi devine funcţional în ziua a 19-a (Snodgrass, 1985 a,b). Celulele-suşă conţin molecule beta, nu şi alfa, astfel că celulele precursoare conţin lanţul beta (Samelson, 1985), probabil în forma liniei germinale, pentru că rearanjarea lanţului beta se face numai intratimic (Trowbridge, 1985). De altfel, se pare că etapizarea ontogeniei limfocitelor T se va face ulterior, plecînd de la criteriul de formare a RAg şi de la raportul dintre lanţurile formatoare ale sale, adică lanţurile alfa, beta şi gama, evidenţiate numai în celulele foarte tinere (Ly-2$^-$, L3T4$^-$). La acestea din urmă, la nivel nuclear, sînt puse în evidenţă genele care codifică lanţurile proteice constitutive (în ordinea cronologică a apariţiei) : beta, gama, alfa. Lanţul beta este codificat de cromozomul 7, iar alfa, de cromozomul 14 (Collins, 1985). Este de menţionat că iniţial apar complexe beta/gama, pentru ca apoi să se formeze receptorul matur beta/alfa. Este încă neclară funcţia lanţului gama ; el pare a codifica receptorul pentru MHC (Snodgrass, 1985, a, b ; Raulet, 1985 b).

Existenţa de celule pretimice care posedă RAg (Chervenak, 1985) sugerează că achiziţia receptorului se petrece în contextul relaţiilor dintre aceste celule şi Ag proprii, self ; această relaţie este caracterizată printr-o afinitate prezentă, dar scăzută. Numai acele celule T ce prezintă acest tip de RAg (cu *low affinity antiself*) rămîn în timus unde sînt „maturate".

Ca şi pentru Ig, genele care codifică RAg al limfocitului T conţin exoni V, D, J şi C (Hendrick, 1984 a,b ; Yanagi, 1984). Aceşti exoni se aranjează în celulele T_C şi T_H într-un mod asemănător cu aranjamentul din limfocitul B (fig. 19.11) ; în schimb, în limfocitul T_S are loc o deleţie genică importantă, astfel că RAg al limfocitului T_S sînt diferiţi de cei ai T_H şi T_C (Kronenberg, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

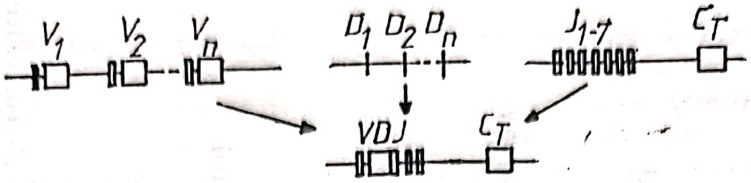


Fig. 19.11. — Model pentru rearanjarea genelor în vederea formării unei gene funcționale codificatoare a RAg al unui limfocit T (modificat după Chen, 1984).

V codifică pentru regiunea variabilă, *D*, pentru regiunea numită *diversity*, *J*, pentru cea numită *joining* (legare), iar *C*, pentru regiunea constantă. Asemănarea cu lanțul greu (H) al Ig este izbitoare. Aceste asemănări foarte mari sînt în contrast cu ceea ce se credea despre RAg de pe T că ar avea o structură și determinare genetică mai simplă (de ex., a lanțurilor ușoare ale Ig), explicație dată pentru că imunitatea celulară a apărut filogenetic anterior de cea umorală. Pare deci că tot complexul genic al RAg al limfocitului T este la fel de complex ca și cel al Ig; s-a arătat că pentru fiecare monomer din heterodimerul Ti există astfel de structuri.

2. LINEAJUL CELULELOR BURSODEPENDENTE

Celula-sușă pluripotentă de la nivelul măduvei osoase sau rămîne pe loc, în măduvă, sau migrează spre organele limfatice primare echivalente bursei lui Fabricius reprezentate la om de ficat și splină; ea se transformă în celulă-sușă a liniei limfoide și apoi ia calea bursodependentă. În fig. 19.12 sînt prezentați markerii antigenici și markerii imunochimici pe baza cărora s-a studiat modalitatea de trecere a unei celule dintr-un stadiu precoce într-unul mai matur (Foon, 1982).

— Primul stadiu este cel de trecere a celulei-sușă a liniei B spre celula pre-B, printr-o celulă de tip mielolimfoid (Fauser, 1985); celula pre-B poartă în citoplasmă Ig cu lanț μ.

— Al doilea stadiu (după aproximativ 10 săptămîni de gestație) este reprezentat de apariția, la nivelul membranei, a Ig de tip IgM; este momentul în care are loc apariția receptorului pentru antigen. În acest moment, introducerea unui Ag „nonself" în organism determină apariția „toleranței" imunologice specifice, care persistă toată viața.

— În al treilea stadiu la nivel membranar, se evidențiază Ig cu lanț greu de tip δ (IgD), care prezintă aceeași specificitate antigenică cu lanțurile μ (IgM); în unele situații există chiar celule care posedă amîndouă tipurile de lanțuri. Acest fenomen nu încalcă legea „o celulă (clonă) = o imunoglobulină", pentru că, deși din punctul de vedere al lanțului greu există două tipuri de Ig, din punctul de vedere al specificității față de Ag ele sînt identice în ceea ce privește regiunile V și Fab. Cu alte cuvinte, funcția de ligand a celulei este aceeași. Explicația: în celulă persistă mRNA corespunzător lanțului μ transcris anterior comutării genice pentru ca între timp să apară și mRNA pentru lanțul δ; un timp, în celulă există mRNA de tip μ și δ, dar o singură specificitate, a regiunii Fab, a segmentului V. În acest stadiu apar receptori pentru C3b și pentru glicoproteinele MHC de clasa II (Godal, 1981).

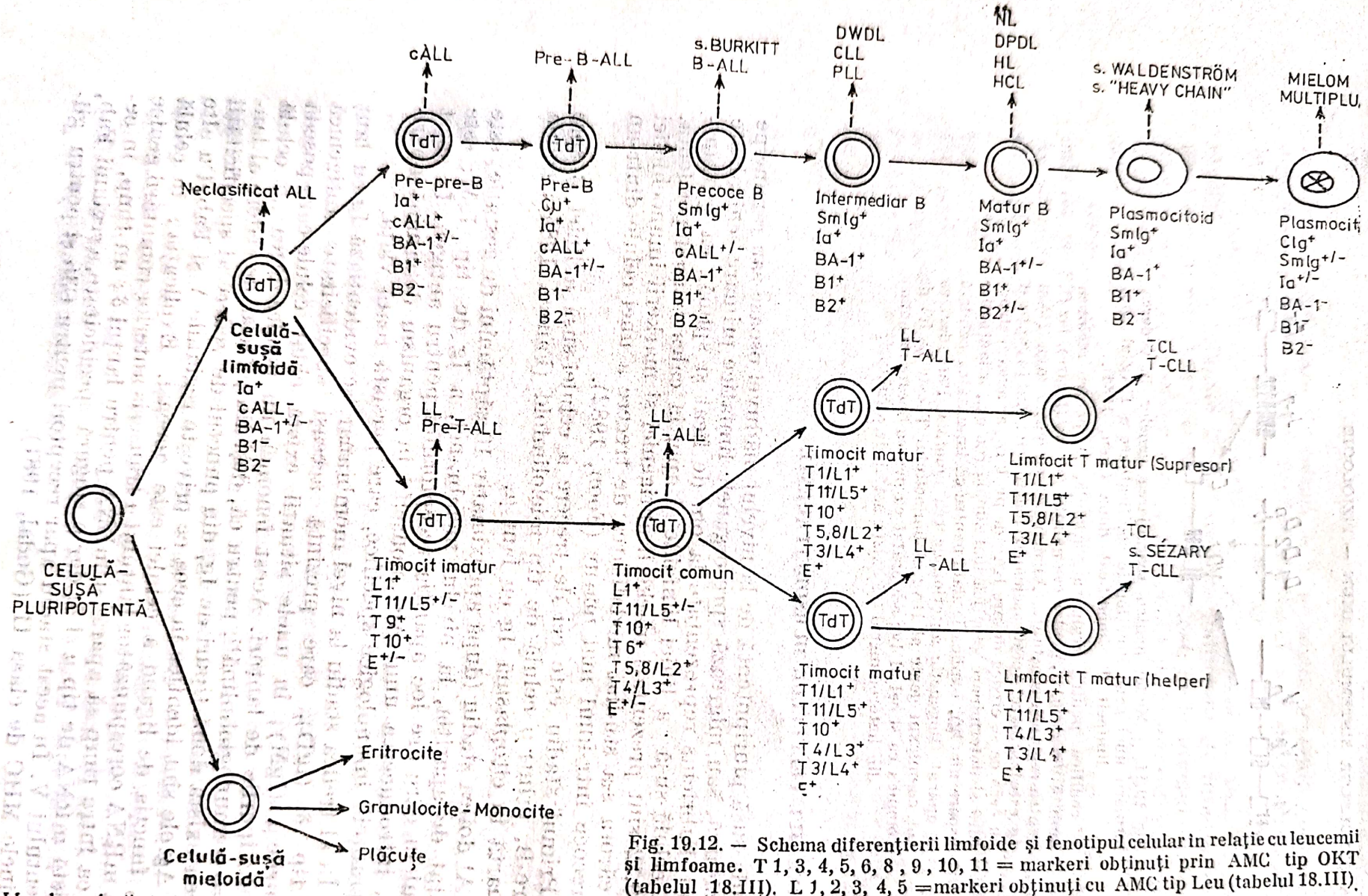


Fig. 19.12. — Schema diferențierii limfoide și fenotipul celular în relație cu leucemii și limfoame. T 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 = markeri obținuți prin AMC tip OKT (tabelul 18.III). L 1, 2, 3, 4, 5 = markeri obținuți cu AMC tip Leu (tabelul 18.III).

ALL = leucemie limfoblastică acută; cALL = leucemie limfoblastică acută comună; DWDL = limfom diferențiat cu perete difuz; CLL = leucemie limfatică cronică; PLL = leucemie cu polimorfonucleare; NL = limfom nodular; DPDL = limfom difuz slab diferențiat; HL = limfom histiocitar; HCL = leucemie cu celulă păroasă; LL = limfom limfoblastic; TCL = limfom cu celnle T; Cμ = moleculă μ; Smlg = lg de suprafață; Clg = lg citoplasmatică; E = rozetă pe eritrocit de oaie; TdT = deoxinucleotidil transferaza terminală.

În cursul ontogeniei, celulele limfocitare pierd și cîștigă diferiți markeri de suprafață, care dau o imagine fenotipică diferitelor celule, dar nu specifică nimic despre funcția acestor celule. Fiecare trecere este determinată de factori, majoritatea dintre ei încă necunoscuți. Absența unora dintre factori va determina lipsa maturării pe linia respectivă. Urmarea: 1, celulele nu vor fi recunoscute de SMF (sistemul mononuclear fagocitar), care le distruge în ultimă instanță, astfel că este posibilă acumularea unui număr mare de celule imature și 2, aceste celule imature nu vor fi eficiente sub raport funcțional, ducînd la diferite forme de imunodeficiențe. Importanța clinică a delimitării prin AMC a diferitelor tipuri de proliferări leucemice (în fapt, lipsa de trecere de la un stadiu imatur la un stadiu mai matur) rezidă în capacitățile terapeutice (unele forme sînt sensibile la unii agenți) și în precizarea prognosticului.

Scanned with OKEN Scanner

— În stadiul al patrulea are loc definitivarea celulei B dotată cu o anumită clasă de Ig, adică cu o structură definită a lanţului greu : IgM, IgG, IgA şi IgE. Fenomenul apare prin comutarea (*switch*) genică de la un lanţ la altul a tipului de lanţ greu, comutare care, odată efectuată, este ireversibilă. Este posibil ca acest proces să fie sub controlul celulelor timodependente sau al unor factori timici (Kawanishi, 1983). Toate procesele sînt Ag nonself independente ; ele conduc la formarea de Ig (adică de anticorpi) chiar şi la animalele ce trăiesc în medii *germ free*. În această etapă, celulele se numesc virgine (*primed*) şi sînt capabile să reacţioneze la un Ag nonself (fig. 19.2).

— Al cincilea stadiu este cel de formare a celulelor efectoare propriu-zise, adică de formare a plasmocitului şi a celulei B cu memorie.

Procesul esenţial al ontogeniei constă în achiziţia receptorului pentru antigen şi a capacităţii funcţionale de reactivitate la Ag (self/nonself).

Pentru înţelegerea mai uşoară a procesului de formare a receptorului pentru antigen amintim că Ig sînt proteine formate din doi monodimeri (fig. 19.13) ; două lanţuri grele H şi două lanţuri uşoare L, unite prin duble legături S—S (disulfidice). Regiunea care conferă Ig specificitate şi capacitatea de legare numai cu un Ag (epitop) este regiunea Fab, ce se găseşte în partea variabilă a Ig. Ig posedă şi o regiune constantă (C) formată din mai multe domenii, cu funcţii efectoare diferite pentru fiecare tip de Ig (M, G, A, D, E). Lanţurile uşoare sînt de două tipuri (*kappa* şi *lambda*), iar cele grele, de cinci tipuri ($\mu,\delta,\gamma,\varepsilon,\alpha$). Fiecare lanţ este codificat de cîte o genă separată de celelalte ; genele se găsesc pe cromozomi diferiţi şi iniţial aparţin liniei germinale. Pentru a ajunge pe plan molecular la o strictă specificitate (o clonă = imunoglobulină=un paratop, respectiv un determinant antigenic) este necesar un proces complex de modificare şi reorganizare a genelor liniei germinale. Se afirmă că, odată terminat, acest proces este definitiv, ireversibil, iar complexul de gene modificate şi reorganizate aparţin liniei somatice.

Cele mai recente achiziţii referitoare la ontogenia limfocitelor B sînt tocmai cele care se referă la aspectele genetice, la determinismul genetic de formare a Ig şi la procesele care au loc la nivelul nucleului celular. De altfel, etapele de modificare a liniei germinale şi de recombinare genică sînt cele mai importante pentru desăvîrşirea unei anumite specificităţi antigenice (tabelul 19.III). În această ordine de idei, este demonstrat că fiecare lanţ H sau L este codificat diferit pentru domeniile V şi C ; codificarea este esenţială pentru :

— achiziţia repertoriului antigenic al celulei B, adică achiziţia repertoriului de Ig (circa 10^{8-12} clone) (Teillaud, 1984) ;

— formarea clasei de Ig, pe baza lanţului greu ; o structură de tip μ formează IgM, una de tip δ formează IgD, γ formează IgG, ε formează IgE, şi cea de tip α formează IgA.

Lanţurile uşoare (L=light) posedă un ansamblu de gene aranjate ca gene exon*, situate pe cromozomii 2 şi 22, în următoarea ordine : L, V, J, şi C (fig. 19.14).

* Fiecare cromozom conţine un ansamblu de secvenţe nucleotidice din care unele funcţionale (numite exoni), iar altele nefuncţionale, care nu codifică, dar care au un rol important în funcţionalitatea genică (numite introni).

Nr. 109234

Scanned with OKEN Scanner

— Gena *L* (de la *leader*)* codifică aproximativ 17—20 de aminoacizi promotori ai sintezei ulterioare a lanțului ușor, cu rol de transport intracitoplasmatic și transmembranar.

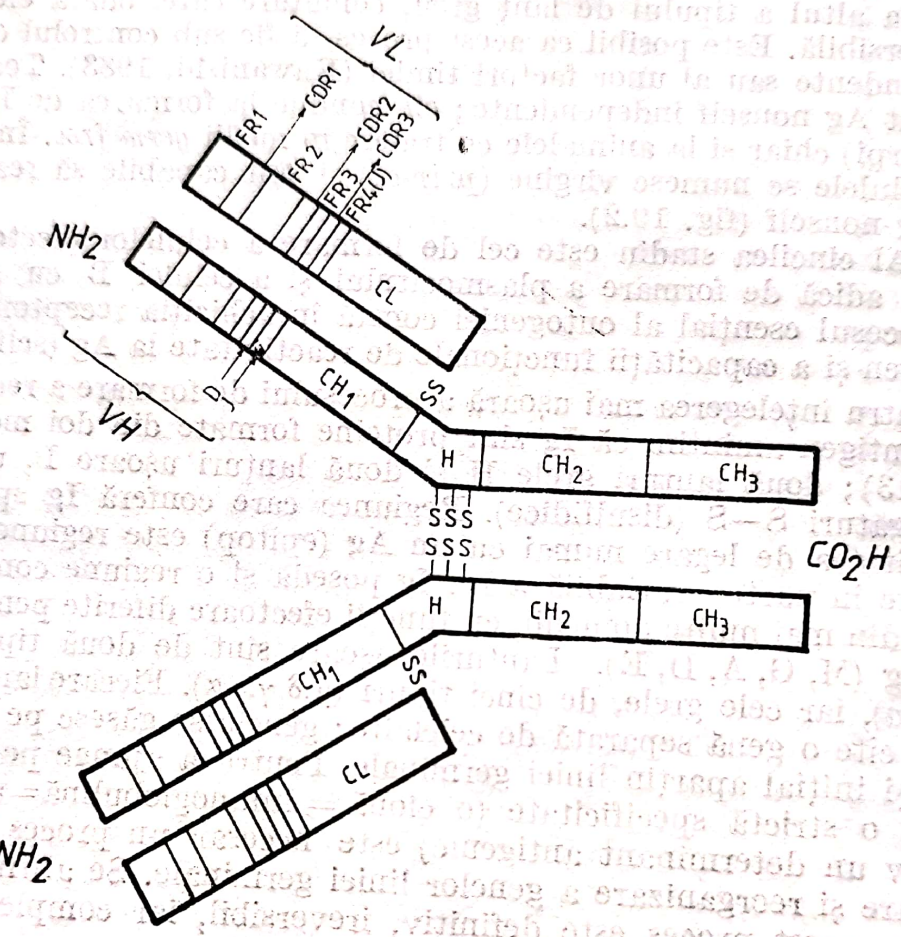


Fig. 19.13. — Structura bazală a unei molecule de IgG (de șoarece). O moleculă de Ig este compusă din două lanțuri identice ușoare (L) și două lanțuri identice grele (H), (homodimer), fiecare avînd o regiune aminoterminală (NH_2) variabilă (V) (V_L și V_H) și o regiune carboxiterminală (CO_2H) constantă (C) (C_L și C_H). Regiunea V conține aminoacizi responsabili, în primul rînd, de recunoașterea specifică a Ag, recunoaștere datorată regiunilor CDR 1, CDR 2, CDR 3.Restul regiunii V este formată din FR 1, FR 2, FR3 și FR4 (engl. *framework regions*); FR4 se formează aproape în totalitate din gena *J*, în timp ce mijlocul porțiunii CDR 3 a lanțului greu este dată de gena *D*. Regiunea C este relativ constantă și are ca principal rol executarea unor funcții efectoare ale Ig. Regiunile C_H definesc clasele și subclasele de Ig (μ pentru M, γ pentru G, δ pentru D, ε pentru E, α pentru A). Fiecare regiune C este formată din mai multe unități omoloage CH 1, CH 2, CH 3 (și, pentru Ig M la om, CH 4). La aceasta se adaugă și o regiune bogată în cisteină (grupări—S—S—) cu rol funcțional de balama (*H*), ce se află între CH 1 și CH 2, importantă în modelarea cuaternară a moleculei de Ig. Modificarea axului Ig, după cuplarea cu Ag, se produce prin această regiune; fenomenul oferă posibilitatea structurilor CH 2 de a intra în contact cu C1q și de a declanșa cascada complementului, una din principalele funcții ale Ig (după Teillaud, 1984).

* A nu se confunda lanțul L (ușor) cu gena *L* (*leader*).

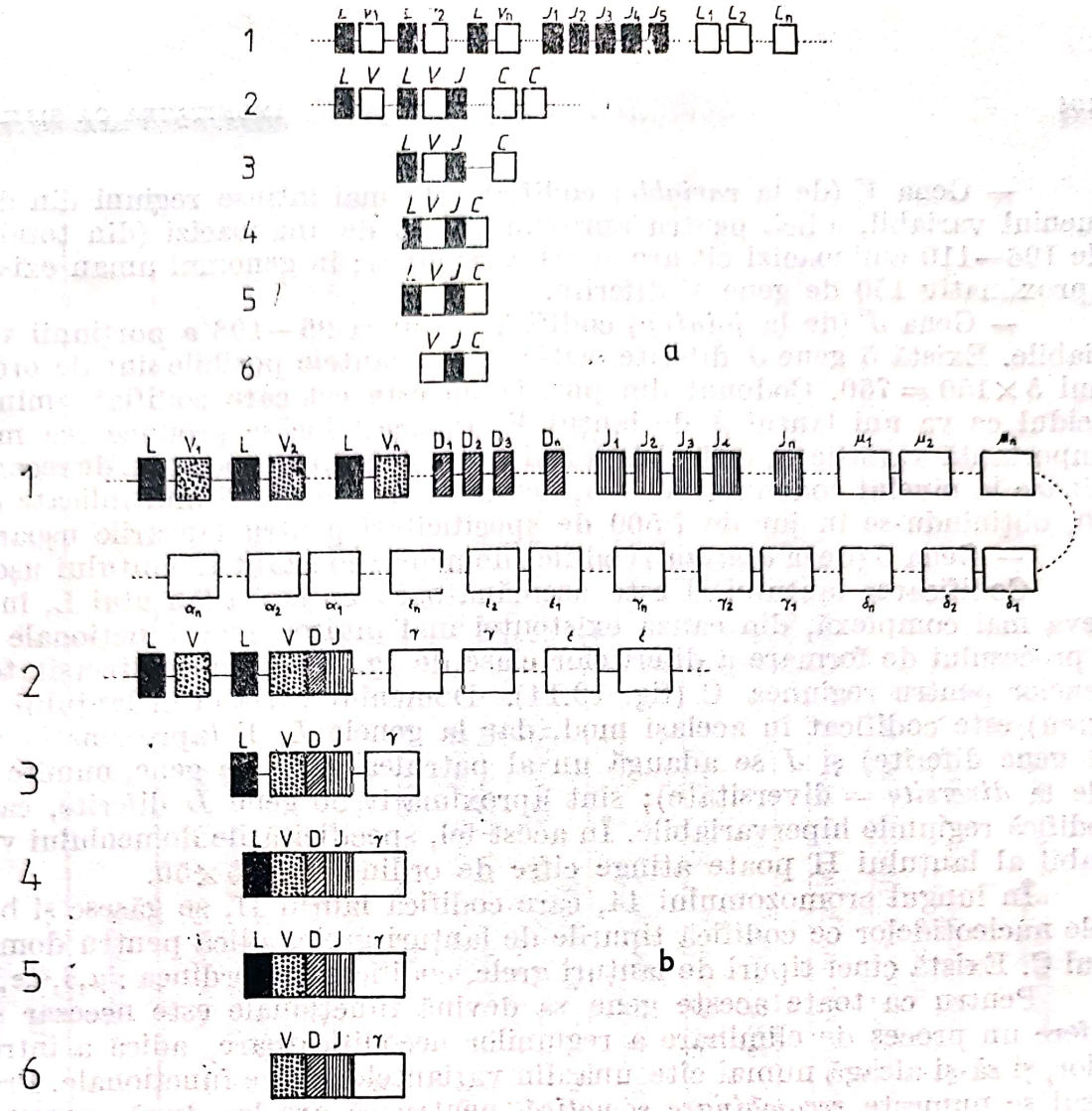


Fig. 19.14. — Etape în formarea RAg de tip imunoglobulină.

Procesul formării Ig este unul dintre cele mai complexe procese de sinteză a unor proteine funcţionale. Ig sînt formate din două tipuri de lanţuri, H şi L, dar fiecare din acestea sînt codificate pe un alt cromozom ; mecanismul unirii lor într-o singură moleculă este încă necunoscut. Cele două tipuri de lanţuri uşoare, $\varkappa$ şi λ, sînt şi ele codificate de doi cromozomi diferiţi. S-a observat că o celulă sintetizează (de obicei) numai un tip de Ig, determinat de structura regiunii constante a lanţului H. Ig posedă şi o regiune variabilă care este specifică fiecărei celule B. S-a ajuns la concluzia că „o celulă (o clonă) = o Ig".

Pentru ca o genă să devină funcţională ea trebuie să sufere un proces de recombinare genică, care presupune excluderea a numeroase regiuni codificatoare şi a altora necodificatoare. Astfel : DNA embrionar conţine pentru lanţul greu, pe acelaşi cromozom, codoni codificatori atît pentru regiunea variabilă, cît şi pentru cea constantă. Aceşti codoni sînt numiţi exoni, intercalaţi de codonii nefuncţionali, introni. Există 5 tipuri de exoni pentru lanţurile grele şi 4 tipuri pentru cele uşoare (gena *L* codifică pentru un lanţ proteic *leader*, a cărei funcţie se pare că este de protecţie a Ig native, de transport intracitoplasmatic şi de ajutor în procesul de exocitoză (emiocitoză). Genele *V* codifică pentru regiunea variabilă. Genele *D* (care se găsesc numai pe cromozomul 14) codifică numai secvenţe de pe lanţul greu. Urmează genele *J* (a nu se confunda cu peptidul J care leagă polimerii Ig), genele *C*, care sînt de 5 tipuri pentru lanţul greu, după felul Ig. În ontogenia celulei B are loc o rearanjare a genelor printr-un proces cu un determinism încă puţin cunoscut, numit recombinare somatică. Acest proces are loc numai pe unul din cei doi cromozomi pereche, celălalt fiind exclus (are loc o excludere alelică). În procesul de recombinare somatică sînt deci excluse acele gene nefuncţionale dintre genele funcţionale amintite, precum şi genele funcţionale care nu au fost „selectate" în procesul de formare numai a unei clone. Adică la formarea unei Ig nu participă decît o genă *V*, *J*, *D* şi *C*, celelalte fiind eliminate (funcţional) în procesul de recombinare genică somatică. În afara acestora, pentru lanţul greu are loc procesul de schimbare a sintezei regiunii C a lanţului greu de la μ la α. Dat fiind faptul că răspunsul imun primar este caracterizat prin sinteză de IgM, iar cel secundar prin IgG s-a presupus că schimbarea secreţiei este un proces Ag-dependent. Astăzi este admis faptul că *switch*-ul lanţului greu este un proces Ag-independent şi că el se petrece în primele zile din viaţa unui embrion. 1. DNA embrionar — proces de translocare a DNA. 2. DNA recombinat în care genele sînt funcţionale — proces de transcripţie RNA. 3. RNA primar, nuclear — proces de translaţie şi procesare. 4. mRNA. 5. Ig intracelulară 6. Ig secretată, lanţul L(a) şi lanţul H(b) (după Goldman, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

— Gena *V* (de la *variable*) codifică cele mai întinse regiuni din domeniul variabil, adică pentru aproximativ 95 de aminoacizi (din totalul de 108—110 aminoacizi cît are această regiune); în genomul uman există aproximativ 150 de gene *V* diferite.

— Gena *J* (de la *joining*) codifică regiunea 96—108 a porțiunii variabile. Există 5 gene *J* diferite, astfel că variantele posibile sînt de ordinul $5 \times 150 = 750$. Codonul din poziția 96 este cel care codifică aminoacidul ce va uni lanțul J de lanțul V. În acest loc se produce cea mai importantă variație în cadrul lanțului ușor. Datorită procesului de recombinare la nivelul codonului V — J, aceste variabile pot fi multiplicate cu 10, obținîndu-se în jur de 7 500 de specificități pentru lanțurile ușoare.

— Gena *C* (de la *constant*) codifică domeniul constant al lanțului ușor.

Codificarea lanțului H este asemănătoare cu cea a lanțului L, însă ceva mai complexă, din cauza existenței mai multor gene funcționale și a procesului de formare a diferitelor clase de Ig, generate de diversitatea genelor pentru regiunea C (fig. 19.14). Domeniul variabil al lanțului H (greu) este codificat în același mod, dar la genele *L*, *V* (aproximativ 80 de gene diferite) și *J* se adaugă un al patrulea grup de gene, numite *D* (de la *diversity* = diversitate); sînt aproximativ 50 gene *D* diferite, care codifică regiunile hipervariabile. În acest fel, specificitățile domeniului variabil al lanțului H poate atinge cifre de ordinul $80 \times 5 \times 50$.

În lungul cromozomului 14, care codifică lanțul H, se găsesc și bazele nucleotidelor ce codifică tipurile de lanțuri grele, adică pentru domeniul C. Există cinci tipuri de lanțuri grele, codificate în ordinea : $\mu, \delta, \gamma, \varepsilon, \alpha$.

Pentru ca toate aceste gene să devină funcționale este necesar să sufere un proces de eliminare a regiunilor necodificatoare, adică a intronilor, și să-și aleagă numai cîte una din variantele genice funcționale. Procesul se numește *recombinare somatică*, pentru că are loc după constituirea celulei din linia ei germinală. Pe lîngă acest proces are loc și eliminarea funcțională a cromozomului duplicat (pentru că există doi cromozomi identici), proces cunoscut ca *excludere alelică*, ireversibil pentru fiecare celulă (clonă).

În cadrul recombinării somatice are loc un proces extrem de important, nu numai la nivelul formării specificității antigenice, ci și la nivelul formării efectorului propriu-zis al Ig, *fenomenul de comutare (switch)** a formării de la tipul miu (μ) la alfa (α). Acest proces are loc printr-o „buclare" a genelor care vor fi ocolite și astfel îndepărtate din punct de vedere funcțional. Procesul este Ag nonself independent, demonstrat de existența de celule cu Ig din clasa G,M,A la nivelul bursei lui Fabricius.

---

* Procesul de comutare a genelor de la un tip la altul, evidențiat pentru prima dată la nivelul limfocitelor B, este prezent și la nivelul limfocitelor T (vezi p. 98), sugerînd a fi un proces caracteristic celulelor limfoide. Se pare însă, că acest proces este mult mai general: s-au identificat și alte celule în care are loc un astfel de proces. Cel mai recent exemplu pare a fi formarea moleculei de globină în ontogenia liniei eritroide: la embrion se formează, prin intermediul comutării, din Hb Gower 1 (cu lanțuri $\xi_2 \varepsilon_2$) și Gower 2 (cu lanțuri $\alpha_2 \varepsilon_2$) și, în continuare, Hb Portland (cu lanțuri $\zeta_2 \gamma_2$); la făt se trece la HbF (cu lanțuri $\alpha_2 \gamma_2$) și apoi la HbA, caracteristică adultului (cu lanțuri $\alpha_2 \beta_2$). Procesul are loc de la ζ la α și de la ε la ζ (Peschle, 1985).

Comutarea sintezei unor lanțuri polipeptidice ridică problema codificării intrauterine, embriofetale, a unor Ag, care dispar apoi în viața adultă, sau ai căror exoni devin nefuncționali; este posibil ca aceste Ag să intre în rețeaua imună și să se reevidențieze patologic în unele neoplazii (Springer, 1984).

Tabelul 19.III

Biosinteza Ig

Etape în sinteză	Sediu	Mecanism	Efect
1. Genică – linie germinală (embrionară)	DNA embrionar pentru lanţul κ cromozomul 2 λ cromozomul 22 H cromozomul 14	– fiecare lanţ este codificat de codoni funcţionali (exoni) intercalaţi cu codoni nefuncţionali (lintroni) – formula genică pentru : lanţul L : LV^nJC lanţul H : $LV^nJ^{1-5}DC$	– lanţul DNA nu este funcţional fenotipic – nedepăşirea acestei etape apare în deficite de sinteză a Ig (nu s-au precizat pînă acum stadiile care generează deficitele congenitale)
2. Recombinare genică (embrionară)	DNA embrionar	Două procese : 1, excludere alelică (mecanism necunoscut) 2, recombinare somatică (prin deleţia unor anumite secvenţe din DNA : introni şi anumiţi exoni) – formula genică : LVJ(D)C (ireversibilă pentru fiecare celulă)	– permite evidenţierea fenotipică numai a unuia dintre lanţurile alelice (din două similare) – permite evidenţierea fenotipică a unei anumite secvenţe de DNA pentru fiecare lanţ (H) prin comutare μ, δ, γ, ε, α
3. Transcripţie	RNA nuclear		eliminarea din RNA a bazelor în exces
4. Translaţie	RNA mesager + ribozomi (5–10)	conform sintezelor proteice	se formează lanţurile L şi H în 30–75 s, 1 000 mol/cel/s
5. Asamblarea Ig	reticul endoplasmatic rugos + aparat Golgi (cisterne)	$H+H \rightarrow H_2$; $H_2+L \rightarrow H_2L$; $H_2L+L \rightarrow H_2L_2$ sau $H+L \rightarrow HL$; $2HL \rightarrow H_2L_2$	($Ig\ G_{2b,a}$, A) (IgG_1, M) patologie : proteine Bence-Jones
6. Adiţie de glucid	aparat Golgi		ataşarea N-acetil-glucozamin, manozei
7. Transport intracitoplasmatic	microfilamente, microtubuli	un rol important îl are produsul genei L	promovează transportul intracelular
8. Secreţia Ig	membrană plasmatică	produsul genei L nu este eliminat ; procesul are loc în 20 minute	
9. Formarea polimerilor	imediat postsecretor, MP la nivelul membranei plasmatice	prin legarea monomerilor de lanţul J (*joining*)	
10. Formarea Ig de tip secretor	celule epiteliale din endoteliul digestiv, bronşic	prin sinteza compusului S (secretor)	

Scanned with OKEN Scanner

În final, prin unirea regiunilor codificate de codonii genelor V, J, D și C, are loc formarea lanțului greu.

Procesul de formare, în continuare, a Ig (care necesită cîteva precizări) este asemănător cu cel al formării unei proteine obișnuite. Biosinteza lanțurilor polipeptidice ale Ig se realizează la nivelul ribozomilor. Complexele ribozomale, care asigură biosinteza lanțurilor H, cuprind 14—16 ribozomi, iar cele care sintetizează lanțurile L, 7—8 ribozomi. Durata biosintezei unui lanț L este de circa 30 secunde, iar cea a unui lanț H de circa 75 secunde. mRNA este sensibil mai lung decît ar fi necesar pentru specificarea lanțului polipeptidic. Astfel, în cazul lanțului L, mRNA cuprinde circa : 1 250 de nucleotizi, ceea ce depășește cu mult pe cei circa 700 de nucleotizi ce specifică cei 233 de aminoacizi ai polipeptidului (lanțul L sintetizat de sistemele poliribozomale ale plasmocitului posedă la capătul aminoterminal o secvență de 20 de aminoacizi, numită *leader*, care este apoi scindată în etapele posttraductoare ale biosintezei Ig), precum și secvențele de poliadenină situate la capătul 3′ al tuturor moleculelor de mRNA ale celulelor eucariote. El posedă circa 350 de nucleotizi, situați mai ales la capătul 5′, a căror semnificație este încă obscură.

Procesul de asamblare a moleculei de Ig începe încă din stadiul în care polipeptizii „în stare născîndă" se mai află pe complexele ribozomale. În majoritatea cazurilor, inițial se realizează un complex H—L, lanțul L ajutînd la desprinderea lanțului H de pe complexul ribozomal. Ulterior, din două complexe H—L se realizează tetramerul $H_2—L_2$, proces care are loc fie la nivelul ribozomilor, fie la cel al canalelor reticulului endoplasmatic. Pentru unele clase și subclase de Ig (de ex. IgA, IgG_2) se realizează un dimer H—H, apoi un trimer L—H—H și, în sfîrșit, tetramerul $H_2—L_2$. De notat că, lanțul L este sintetizat într-un anumit exces cantitativ, care este eliminat în spațiul extracelular și de aici în sînge. Ajunse la rinichi, lanțurile L libere trec filtrul glomerural și sînt captate de celulele tubului contort proximal, care le catabolizează. În cazul în care cantitatea de lanțuri L libere din sînge depășește capacitatea de catabolizare a celulelor renale (așa cum se întîmplă în mielom), acestea trec în urină fie ca monomeri, fie ca dimeri, realizîndu-se ceea ce se numește albuminozuria Bence Jones. La nivel poliribozomal se produce și atașarea la lanțurile H a N-acetilglucozaminei și a manozei.

De la nivelul ribozomului, moleculele de Ig trec în reticulul endoplasmatic și de aici în aparatul Golgi, unde se regăsesc în vezicule și cisterne, fie în stare liberă, fie, într-o proporție redusă, atașate de membrana acestora. Aici se produce, cu ajutorul UDP și al unei glicozil-transferaze prezente în membrana veziculelor, fixarea galactozei.

Procesul de polimerizare se desfășoară la nivelul membranei plasmatice cu puțin timp înainte de secreție.

Structurile polimere ale IgA și IgM se realizează cu participarea lanțului J (unul pentru fiecare moleculă polimeră) ; pentru IgM este necesară intervenția prealabilă a unei enzime reducătoare care acționează asupra punților disulfidice din domeniul $C\mu 3$; grupările sulfhidrilice rezultate formează punțile disulfidice din monomeri ; pentru IgA, legăturile necovalente dintre monomeri fiind în general slabe, prezintă grade variate de polimerizare și numai circa 15 % din molecule sînt polimere. Tot la nivelul

membranei se produce atașarea unor molecule de galactoză și fructoză pe fracțiunea polizaharidică.

Eliminarea moleculelor de Ig din celulă (fig. 19.15) se realizează printr-un proces de exocitoză (pinocitoză inversă), prin intermediul căruia conținutul veziculelor Golgi este eliminat în mediul pericelular. Moleculele de Ig libere trec direct în spațiul extracelular; cele legate de membrana veziculelor se eliberează mai tîrziu, uneori împreună cu mici fragmente de membrană. Dacă Ig nu se desprinde de peretele veziculei, ea rămîne fixată în peretele celular, unde apare ca receptor pentru un antigen.

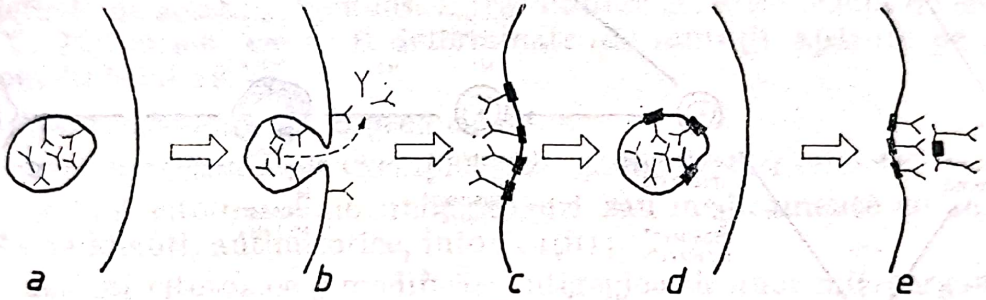


Fig. 19. 15. — Sinteza, eliberarea și transportul transepitelial al imunoglobulinei. **a.** Sinteza Ig are loc în reticulul endoplasmatic rugos, ale cărui cisterne reprezintă temporar locul de stocaj și de alipire a glucidului la lanțul peptidic. **b.** Vezicula cu Ig se lipește de membrana plasmatică a limfocitului B și, printr-un proces invers celui de internalizare, are loc emiocitoza moleculelor de Ig; unele molecule sînt alipite de membrană, devenind receptori pentru antigen. **c.** Ig serice se lipesc de un receptor al celulei epiteliale (vezi și fig. 22.1) și sînt transcitate. **d.** într-o veziculă, împreună cu receptorul de care s-au legat **(e)** pentru a fi apoi eliberate în secreții, lumen, sub formă de dimeri în care piesa de legătură este tocmai receptorul de care s-au prins în etapa c.

Ultima etapă de sinteză a Ig este formarea de Ig secretorii; pentru a deveni secretorii, unele Ig trec prin epitelii pentru a ajunge în lumenul digestiv, bronșic etc., iar pentru ficat, trec prin capilarul sinusoid în capilarul biliar. Trecerea se face transcelular (transcitoză) și are loc de la polul bazal la cel apical al epiteliului. Capacitatea de a face transportul Ig secretorii revine unor celule care posedă receptori pentru Ig; complexul Ig—R suferă un proces de internalizare, formînd vezicule care sînt transcitate (Mostov, 1984).

Receptorul are capacitatea de a forma și acea parte de ligand dintre monomeri Ig secretorii, adică a fragmentului SC (componenta secretorie). Deci, receptorul nu poate fi folosit decît la o singură trecere. El are 773 aminoacizi, cu 3 regiuni — extracelulară, transmembranară și intracitoplasmatică, de 629, 23 și 103 aminoacizi (la care se adaugă un fragment de 18 aminoacizi (fragment semnal). Întregul complex are structura omologă a Ig în regiunea V sau a Ag Thy. Regiunea extracelulară conține 5 domenii de aproximativ 100—115 aminoacizi și 10 reziduuri de Cys).

Scanned with OKEN Scanner

3. LINEAJUL CELULELOR MIELOCITARE

În linii mari, procesul ontogenetic al acestor celule (granulocite, monocite, macrofage) este asemănător cu cel al limfocitelor T și B (Foon, 1982) : aceleași faze de dezvoltare, aceleași condiții de microenvironment și de factori umorali. Diferența dintre aceste celule și cele care dețin receptori specifici pentru Ag (adică limfocitele) este lipsa unor astfel de receptori, cu

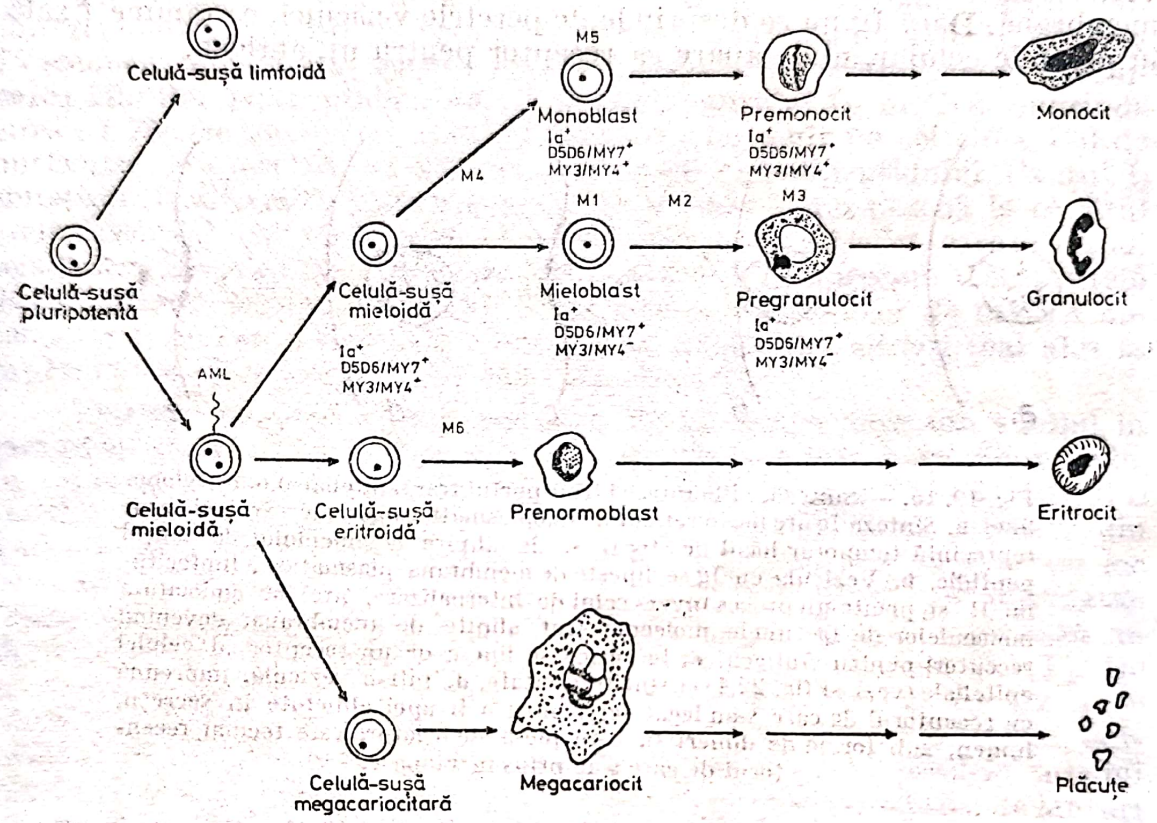


Fig. 19.16. — Schema diferențierii mieloide — fenotipurile diferitelor celule și relațiile care există cu proliferările leucemoide.
M1 = celulă mieloidă nediferențiată ; M2 = celulă mieloidă ; M3 = pregranulocit ; M4 = mielomonocit ; M5 = monocit ; M6 = eritroblast ; AML = leucemie mieloblastică acută.

specificitate strictă. În cursul ontogenezei, celulele din această categorie, specializate în fagocitoză la nivelul membranei plasmatice, capătă diferiți markeri antigenici, unii cu implicații funcționale : receptori pentru regiunea Fc a imunoglobulinelor, receptori pentru componenta C3b a complementului, precum și alți markeri (fig. 19.16). Cercetările cu anticorpi monoclonali ai markerilor de membrană au permis, și în cazul celulelor mielocitare, izolarea unor etape intermediare în dezvoltarea lor ontogenetică.

II. FIZIOPATOLOGIE

TULBURĂRI ALE ONTOGENIEI

Apariția, perfecționarea și trecerea celulelor SI în *end stage* se efectuează pe baza unui program bine stabilit. Acest program cuprinde un stadiu precoce, imatur, unul mai avansat, matur, și unul final. Trecerea

de la un stadiu la altul se realizează prin intervenţia unor factori cu acţiune specifică, mulţi dintre ei necunoscuţi, dar presupuşi. Este evident că tulburarea în producerea sau maturarea celulelor SI va conduce la perturbarea reţelei imune. Lipsa factorilor care permit perfecţionarea reţelei imune din punctul de vedere al maturării celulelor sale componente poate fi primară (sau congenitală) şi secundară (sau dobîndită). Se afirmă (Nezelof, 1985) că tulburările dobîndite capătă, cu trecerea anilor, caracterele celor congenitale :

Cauzele afectărilor primare sînt, cel mai frecvent, defecte genetice, care perturbă, global sau parţial, funcţionalitatea celulelor SI. Cele mai multe deficite de acest fel recunosc o transmitere genetică legată de cromozomul X. Mai exact, ele ar fi determinate de mutaţii apărute pe acest cromozom (tabelul 19.V).

Deficitele dobîndite pot fi produse de :

— energia radiantă (de exemplu, raze gama, X, ultraviolete) ;

— acţiuni citotoxice ale unor droguri sau medicamente cu acţiune anti-DNA (alkilanţi, antimitotice, intoxicaţii) ;

— acţiuni citotoxice şi modificări antigenice ale unor microorganisme (ale leprei, malariei sau virusuri, de exemplu, virusul rujeolos) ;

— acţiunea unor retrovirusuri care produc, de exemplu, sindromul de deficienţă imună dobîndită (*aquired immunodefficiency syndrom* = = AIDS).

— factori endocrini modificaţi sau perturbarea metabolismelor generale (de exemplu, cele din insuficienţa hepatică, insuficienţa renală etc.).

Expresia clinică este de cele mai multe ori diferită pentru cele două categorii de deficite : în prima predomină aspecte legate de patologia infecţioasă, în a doua, aspecte de acumularea de liganzi imuni, de ceea ce se numeau boli autoimune (vezi cap. 21).

Fiziopatologia ontogenezei SI poate fi privită sub două aspecte : prin tulburarea factorilor care participă la procesul de formare a celulelor mature funcţional şi prin consecinţele clinice pe care lipsa de maturare normală o are asupra funcţionalităţii generale a SI.

A. Tulburarea factorilor care participă la procesul de ontogenie a celulelor SI

Factorii care intervin în evoluţia ontogenetică nu sînt cunoscuţi decît în mică măsură şi pentru un număr redus de afecţiuni. Deşi factorii la care ne referim sînt mai mult presupuşi decît cunoscuţi (mare parte din factorii care determină sindroamele clinice nu au fost încă izolaţi), vom împărţi afecţiunile legate de tulburarea genezei în două categorii : datorate factorilor extracelulari şi factorilor intracelulari (de tipul mesagerilor secundari).

Scanned with OKEN Scanner

1. TULBURĂRI ALE FACTORILOR EXTRACELULARI

Tulburările factorilor de microenvironment (timusul și bursa lui Fabricius sau echivalentele burselor la mamifere) se referă la :

Modificări ale liniei bursodependente. Deși din punct de vedere morfologic nu au fost identificate entități morbide, se poate totuși presupune că tulburările care afectează seria limfocitelor de tip B (tabelul 19.V) ar putea fi consecința alterării bursei lui Fabricius, respectiv a echivalentelor bursale. Ne referim, de exemplu, la unele tipuri de agamaglobulinemii, consecință a tulburării de microenvironment al echivalentelor bursale. Sînt tulburări care privite prin prisma rețelei imune pot fi secundare alterării comunicării dintre celulele B și T. În sprijinul acestei ipoteze stă faptul că celulele T pot interveni în stadiul precoce de dezvoltare ontogenetică a limfocitelor B (vezi subcapitolul *Fiziologie*). Este un fapt care permite să se presupună că anumite deficiențe ale limfocitelor B, de exemplu, unele forme de agamaglobulinemii, ar putea fi consecința unor tulburări ale balanței clonale (Fauci, 1982).

Tulburările la nivelul timusului țin de afectarea pungilor branhiale III și IV (tabelul 19.IV). Se pare că cele mai importante tulburări ale timusului, chiar în cazul existenței lui, s-ar datora nu alterării compartimentului limfoid, ci a celui epitelial (Nezelof, 1985). Dacă alterările compartimentului epitelial sînt foarte accentuate, ele interesează și corpusculii Hassal, elemente-cheie în funcționarea timusului, dar a căror semnificație fiziologică și fiziopatologică este încă incertă. Ca toată patologia legată de dezvoltarea ontogenetică, și în cazul tulburărilor de dezvoltare a timusului se observă modificări numeroase ale altor factori implicați în ontogenie, ca, de exemplu, factorii intracelulari, prin modificarea ciclicnucleotidelor.

Tabelul 19.IV

Afecțiuni de dezvoltare a timusului

Anatomoclinic

- aplazie timică, sindrom di George, frecvent asociat cu modificări ale paratiroidelor * și ale tiroidei
- hipoplazie timică, sindrom Nezelof (lipsa celulelor T, prezența Ig)
- deficite imune combinate, asociate frecvent cu boli enzimatice **
- displazie ectodermică, asociată frecvent cu nanism *
- „reticuloză" eozinofilică de tip Omenn
- timom, asociat frecvent cu agamaglobulinemie (sindrom Good), miastenia gravis, cu hipertrofia celulelor epiteliale

Morfopatologic

- afectare pseudoglandulară, aciformă, asociată unei tulburări precoce de dezvoltare embrionară
- displazie simplă, cea mai frecventă (celulele epiteliale sînt imature)
- displazie cu diferențiere corticomedulară
- displazie atrofică, cu distrugere de corpusculi Hassal

* Pentru detalii cu privire la hipoparatiroidism și nanism vezi cap. *Integrarea endocrină*, *Tratat de fiziopatologie*, vol. I (Perețianu, 1985a).

** Vezi modificări ale factorilor intracelulari.

Anomaliile de dezvoltare a timusului conduc la :

— tulburări în funcționalitatea celulelor timodependente ;

— modificarea sintezei de Ig, prin scăderea funcţiei helper ;
— scăderea capacităţii de respingere a grefelor şi diminuarea rezistenţei la infecţii virale, micotice şi bacteriene, prin modificarea funcţiei T citotoxice ;
— modificări de tip fenotipic „autoimun" (vezi şi tabelul 21.III), prin modificarea prezumtivă a celulelor supresoare.

Modificarea factorilor extracelulari circulanţi. Pentru fiecare etapă de dezvoltare ontogenetică a celulelor SI par a exista factori de maturare, care permit modificarea fenotipică şi funcţională a celulelor imature, cu formarea de celule mature, care, după ce ating stadiul final, sînt catabolizate şi dispar. Cea mai mare parte a presupuşilor factori de tip circulant (hormonal) nu este încă cunoscută. În ciuda acestui fapt, există numeroase argumente, experimentale şi clinice, care sprijină ideea că tulburări de ontogenie pot să apară datorită lipsei acestor presupuşi factori circulanţi. De exemplu, lipsa factorilor de tipul CSF (*colony stimulating factor*) generează situaţii clinice în care nu există celule de tipul celor pe care aceşti factori, se presupune, că le maturează. Manifestarea clinică a acestui tip de deficit se caracterizează numai prin prezenţa celulelor-suşă.

Precizăm că nu este clar dacă lipsa factorilor circulanţi este consecinţa unui deficit localizat la nivelul unor celule ce aparţin factorului de microenvironment sau la nivelul unui alt grup de celule. Există un argument care sprijină prima ipoteză, cea a lipsei unor factori circulanţi : folosirea cu succes terapeutic a unor astfel de factori (Comşa, 1982 ; Martin du Pan, 1984). De exemplu, administrarea unor factori timici în boala Hodgkin, afecţiuni neoplazice, limfoame sau imunodeficienţe a condus la ameliorarea stării generale a bolnavilor, simultan cu revenirea la normal a unor constante bioimune (Ramot, 1981 ; Matelli, 1982 ; Boeru, 1983).

2. MODIFICĂRI ALE FACTORILOR INTRACELULARI

Se ştie că modificarea sistemelor enzimatice ale unei celule conduce la modificări în comportamentul ei, indiferent de tipul celulei. Pentru grupul de enzime care intervin în metabolismul normal al ciclicnucleotidelor interesul a revenit în parte imunologiei. Astfel, se ştie că mai ales cAMP şi cGMP intervin în multiplele procese legate de funcţionalitatea celulelor SI şi că acumularea, peste o anumită limită, a cAMP nu permite exprimarea normală a funcţiei celulare.

Pînă în prezent s-au izolat trei enzimopatii ale metabolismului acizilor nucleici în lungul lanţului care conduce de la adenină — guanină la acid uric (fig. 19.17).

— deficitul de adenozin deamidază (ADA) se însoţeşte de infecţii severe, afectează toate celulele cGMP şi se caracterizează prin acumularea de cAMP ; caracteristic pentru această afecţiune este imunodeficienţa severă complexă ;

— deficitul de purinnucleozid fosforilază (PNP) se asociază frecvent, pînă la identitate (Antohi, 1985b), cu sindromul Lesch—Nyhan şi se caracterizează prin scăderea medie a limfocitelor, în special a celor T ; patogenia pare a fi identică cu cea a deficitului de ADA, adică acumulare de cAMP ; de curînd s-a arătat (Dembić, 1985) că patogenia tulburării limfocitare T

din deficitul de PNP ar fi datorat nu creşterii cAMP, ci unei alterări cromozomiale concomitente a PNP şi a lanţului alfa al receptorului pentru antigen al celulei T, pentru că amîndouă sînt codificate în aceeaşi regiune a cromozomului 14.

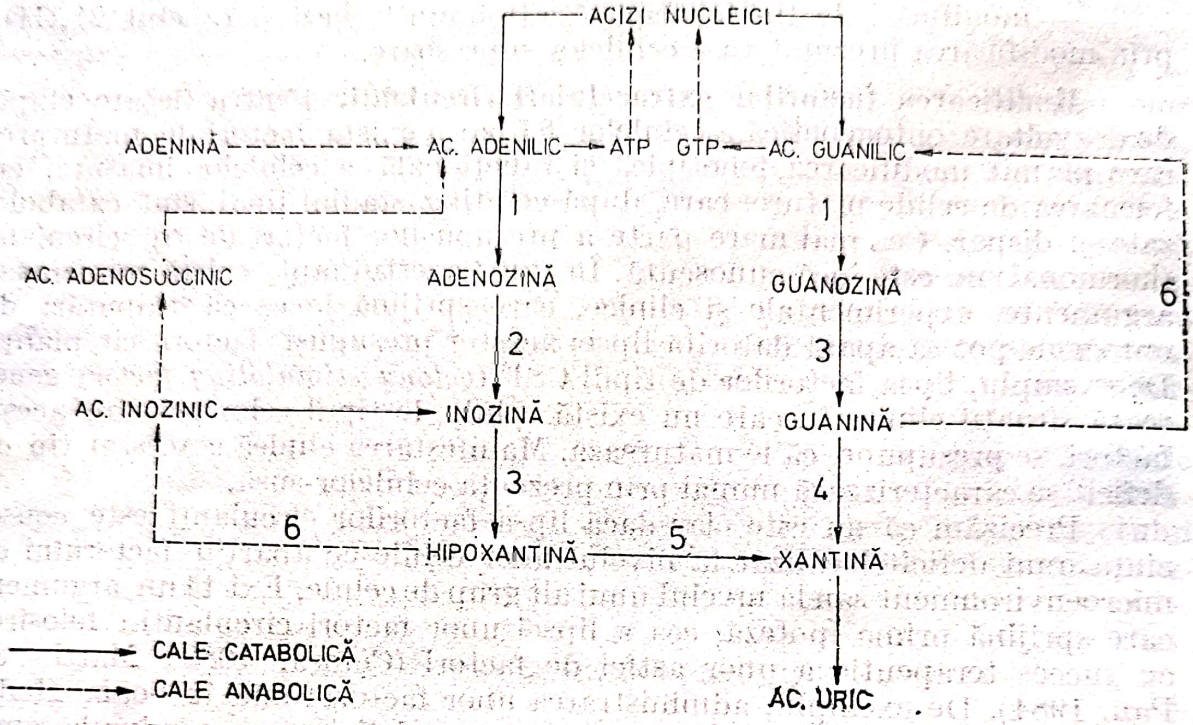


Fig. 19.17. — Metabolismul acizilor nucleici în celulele limfocitare.
1. Purin 5' nucleotidază. 2. Adenozin deamidază. 3. Purinnucleozid fosforilază. 4. Guanază. 5. Xantinoxidază. 6. Hipoxantin-(guanin/inozin)-fosforibozil transferază.

— deficitul de purin-5'nucleotidaza [(P5'N), asociat frecvent cu hipogamaglobulinemie şi cu sindrom Wiskott—Aldrich. Pentru acesta din urmă se pare că leziunea este reprezentată tocmai de deficitul enzimatic amintit, P5'N.

B. Consecinţele clinice ale tulburării maturării asupra funcţionalităţii sistemului imun

Este necesar să reamintim că fiecare celulă ce face parte din reţeaua imună se maturează sau atinge diferite stadii funcţionale pe anumite căi şi că stadiile sînt programate genetic; trecerea dintr-un stadiu în altul este dependentă de anumiţi factori, pentru fiecare trecere fiind necesare două procese (Boyse, 1975, 1979) ce par a avea la bază doi factori diferiţi. Astfel, se produc *procese de diferenţiere fenotipică* şi *procese de proliferare*. Deşi, în mod normal, nu există diferenţiere fără proliferare, în clinică se întîlnesc situaţii în care aceste procese sînt diferenţiate: dacă procesul de diferenţiere este oprit într-un anumit stadiu (pentru patologie, acesta este elementul esenţial), prezenţa sau absenţa procesului de proliferare determină aspecte clinice diferite:

— lipsa de diferenţiere cu lipsă de proliferare duce la sindroame de deficit („imunodeficite clasice");

— lipsa de diferenţiere cu proliferare normală determină apariţia unor afecţiuni de tip leucemie, limfoame.

1. DEFICITELE IMUNE CLASICE

Se caracterizează prin tulburări în ontogenia celulelor strict antigen specifice limfocitelor B şi T (fig. 19.18), dar şi prin tulburarea maturării normale a celulelor de tipul PMN şi a macrofagelor.

Patologia poate să apară în ambele condiţii, primar (cel mai frecvent) şi secundar (dobîndit).

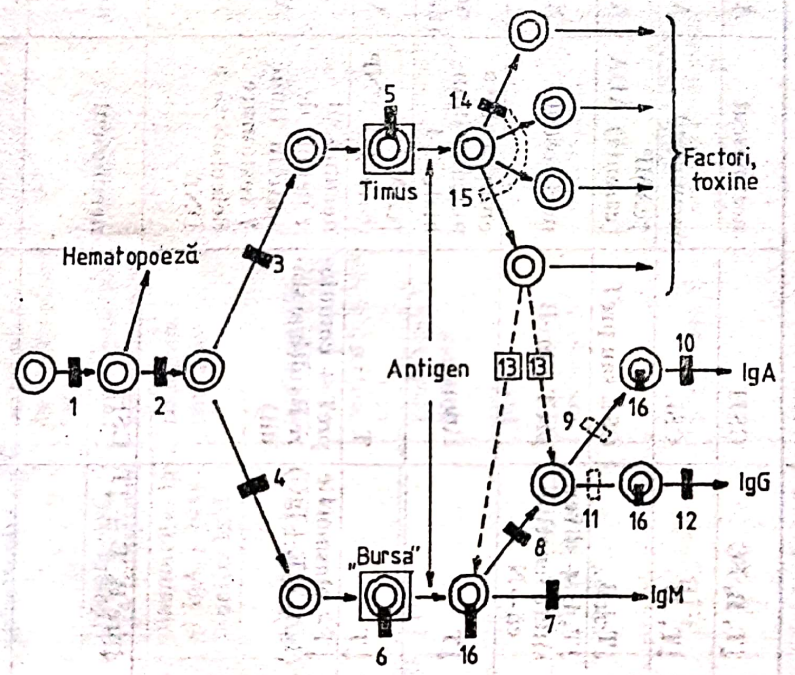


Fig. 19.18. — Localizarea defectelor de-a lungul diferenţierii limfocitelor.

Barele indică diferite forme de oprire în maturare. 1, disgenezie reticulară; 2 (sau 3 şi 4), defect imun sever combinat; 5, displazie timică; 6, hipogammaglobulinemie legată de cromozomul X; 7, deficit izolat (selectiv) tip Wiskott—Aldrich; 8, deficit selectiv IgA + IgG cu creşterea IgM; 7 şi 9, deficit selectiv de IgA şi IgM; 10 (şi 9), deficit selectiv de IgA; 12 (şi 11), deficit izolat de IgG; 13, hipogammaglobulinemie primară dobîndită (prin T supresor?); 14, candidioză mucocutană (deficit T clonal); 15, imunodeficienţă asociată cu b. Hodgkin (celulă T ineficace); 16, gammapatie cu structura anormală a Ig (deleţie, defect de transcripţie).

În primul caz, deficitele sînt strict individualizate. Principalele tulburări de deficit primar şi parte din caracteristicile lor fiziopatologice şi clinice sînt prezentate în tabelul 19.V (OMS, 1978).

Deficitele secundare (tabelul 19. VI) au o expresie clinică mai benignă, comparativ cu cele primare, datorită faptului că deficitele primare gene-

Tabelul 10.V

Deficite imune primare. Imunodeficiențe „clasice"

Denumirea deficitului	Expresia fenotipică obișnuită		Nivelul anomaliei de bază (presupus)	Mecanismul patogenic	Transmitere	Asociații principale, observații
	Insuficiență funcțională	Anomalie celulară				
1. DI grav complex a, disgenezie reticulară	H, S, C, Ig, F	↓T, B, FC	CSH	necunoscut	AR	—
b, DI de tip elvețian	H, S, C, Ig	↓T, B	CSL	necunoscut	AR	timus hipoplazic fără corpi Hassal
c, deficit ADA	H, S, C, Ig	↓T±B	CSL sau preT	↑cAMP (carență) ADA	AR	± anomalii congenitale
d, DI cu afectare B	Ig	↓T, B + diversitate fenotipică→N	preT±preB	necunoscut	XL sau AR	—
2. Aplazie sau hipoplazie timică(s.di George)	H, S, C, Ig	↓T	timus	embriopatie a pungilor branhiale 3,4	nonfamilială (nongenetică)	hipoparatiroidism, malformații : facies, cardiovasculare
3. Deficit PNP	H, S, C±Ig	↓T	T	↑cAMP (carență) PNP	AR	anemie hipoplastică
4. DI cu ataxie telangiectazie (s.Louis-Barre)	H, S, C±Ig	↓T+plasmocite (IgA, IgE±IgG)	preT + comutare B (ultime stadii)	necunoscut ? deficit de epiteliu timic ? restaurare defectuoasă a DNA	AR	anemie hipoplastică ataxie cerebeloasă telangiectazie cu debut la 5 ani disgenezie ovariană acantosis nigricans aberații cromozomiale timus hipoplazic
5. DI cu timom (s.Good)	Ig±H, S, C	↓pre B, B + ↓T	CSH	necunoscut	necunoscut	timom eozinopenie eritroblastogenie anemie aplastică
6. Agamaglobulinemie (XL=s. Bruton)	Ig	↓B	preB	necunoscut	XL	reducerea marcată a centrilor germinativi din ganglionii limfatici, infecții cu piogeni, fungi (rar virusuri) frecvență neoplazii, + alte boli imune
7. Deficit de transcobalamină	Ig+F	↓plasmocite	absența diferențierii terminale B	lipsa vit. B_{12}	AR	pancitopenie atrofie de vilozități intestinale

Scanned with OKEN Scanner

8. Deficit selectiv IgA	IgA	↓plasmocite IgA ±B IgA, ±↓T	comutare anormală spre spre lanț α	?↑S ?↓H ? anomalie intrinsecă a B	necunoscut AR/AD	deleție ocazională a cromozomului 18 anticorpi antiIgA frecvent Id/anti anticorpi de proteine (cazeină) cel mai răspîndit deficit imun: 1—200 cazuri/1000 nașteri (Cooper, 1983)
9. Deficit selectiv clasa/subclasa IgG (altele decît cu IgA)	Ig	↓plasmocite ±↓T	necunoscut (afectare comutare)	necunoscut ?↑S	necunoscut	—
10. Carență în piesa secretorie	Ig secretor	↓plasmocite IgA intestinale	celule epiteliale ale mucoaselor	necunoscut	necunoscut	—
11. Carență în Ig cu IgM↑	Ig	plasmocite IgG și IgA + plasmocite IgM	tulburarea comutării μ → α	necunoscut	XL sau AD sau necunoscută	—
12. Deficit Ig cu producție ↓N de IgM	Ig	absență B	preB sau B	deficit în formarea izotipică	AR sau necunoscut	frecvență↑ septicemii cu b. Gramnegativi
13. Hipogamaglobulinemie tranzitorie (nounăscuți)	Ig	↓plasmocite	absența diferențierii terminale	?↓ cooperare cu celula T	heterozigoții din familiile cu alte DI	
14. Deficit Ig cu gamaglobulinemie N sau↑	↓răspuns la anumiți Ag (patogeni)	↓B	preB sau B precoce	? modificarea unor clone izolate	AR în unele cazuri	
15. Deficit de lanț κ	Ig	↓B	preB	necunoscut	necunoscut / familial ?	
16. S. Wiskott-Aldrich	Ig față de anumite Ag H, S, C progresiv	↓T și B progresiv	necunoscut	necunoscut	XL	trombocitopenie eczemă frecvent IgA↓
17. DI variabil carență predominant de Ig	Ig ± H, S, C	±↓B	preB sau B	anomalie intrinsecă B reducerea producției B ?↑S ?↓H	necunoscut sau familial	
carență predominant de T	H, S, C ± Ig	↓T	preT sau H	necunoscut ? autoanticorpi anticelule T	necunoscut sau familial	

Deficitele legate de fagocitoză și complement sînt prezentate la cap. 20 (p. 256). DI = deficit imun; T = celulă timodependentă; B = celulă bursodependentă; AR = autosomal recesiv; AD = autosomal dominant; XL = legat de cromozom X (X linkage); CSH = celulă sușă hematopoetică; CSL = celulă-sușă limfopoetică; ADA = adenozin deamidază; PNP = purin nucleotid fosforilază; Ig = imunoglobuline; S = T supresor; H = T helper; C = T citotoxic; F = fagocitoză; FC = fagocit; cAMP = ciclic adenozinmonofosfat; N = normal; s = sindrom; ? = problemă presupusă, controversată; ↓ = nivel (număr) scăzut; ↑ = nivel (număr) crescut; → = pînă la.

Scanned with OKEN Scanner

reazã grave alterări ale formării reţelei imune, în timp ce deficitele secundare apar după ce reţeaua imună s-a constituit aparent normal. Integrarea acestor afecţiuni în patologia reţelei imune, cu multiplele sale comunicări intercelulare explică de ce clasificările, destul de statice, ale deficitelor imune, prezentate în tabelul 19.V, nu au consistenţă. Lipsa de consistenţă este uşor de observat dacă se analizează tipurile de deficit ; deşi există preponderenţă a unui deficit (T sau B), de cele mai multe ori manifestările sînt datorate unui defect complex. Este indiciul strînsei interdependenţe între ontogenia timusului şi a bursei, ca şi între funcţionalitatea celor două organe imune primare.

Tabelul 19.VI

Condiţii asociate cu scăderea secundară a imunităţii (în special timodependentă)

1. Vîrstă înaintată
2. Malignitate :
   — leucemie acută
   — boala Hodgkin
   — alte limfoame şi leucemii
   — tumori solide avansate
3. Infecţii :
   bacteriene :
   — lepră
   — bacterii Gram-negative
   — tbc
   fungice :
   — aspergiloză
   — coccidiomicoză
   — criptococoză
   virale :
   — gripă
   — mononucleoză infecţioasă
   — rujeolă
   — rubeolă
   — varicelă
4. Imunizare virală vaccinală :
   — rujeolă
   — poliomielită
   — oreion
   — rubeolă
   — variolă
   — febră galbenă
5. Boli hepatice :
   — hepatită cronică activă
   — ciroză Laennec
   — ciroză biliară primitivă
6. Boli metabolice :
   — hipotiroidism
   — uremie
   — malnutriţie proteică/calorică
   — scorbut
7. Anticoagulante
8. Radiotermie
9. Medicaţie „imunosupresivă" :
   — corticosteroizi
   — ciclofosfamide
   — azatioprine
10. Limfangiectazie intestinală
11. Deficit Fe
12. Sarcoidoză
13. Febră prelungită
14. Leucocitoză
15. Deficit imun cu timom
16. Sindrom nefrotic (↓Ig)

2. LIPSA DE DIFERENŢIERE, CU PĂSTRAREA PROPRIETĂŢILOR PROLIFERATIVE NORMALE

Este o caracteristică a sindroamelor limfo- şi mieloproliferative. Celulele oprite într-un stadiu de dezvoltare nu mai sînt metabolizate. Explicaţia : organismul (reţeaua imună) distruge, catabolizează, numai acele forme celulare care au atins pragul de celulă finală (Foon, 1982). Din motive încă necunoscute, unele celule, care nu se diferenţiază, proliferează normal. Din punctul de vedere al stadiului în care ajung, aceste celule nu numai că sînt normale, dar prezintă şi capacităţile funcţionale ca şi markerii anti-

genici şi imunocitochimici fiziologici*(Aisenberg, 1981, 1983 ; Foon, 1982). Figurile 19.12 şi 19.16 şi tabelul 19.VII prezintă tipurile celulare care pot „prolifera" (pentru că lipsesc anumiţi factori, încă neidentificaţi), determinînd tipuri clinice diferite de leucemii şi limfoame. Apare evident că leucemiile, limfoamele şi mieloamele sînt boli care nu ar trebui tratate cu factori antiproliferativi de tipul alkilanţilor sau antimetaboliţilor (care ameliorează, dar nu vindecă), ci cu agenţi care stimulează trecerea

Tabelul 19.VII

Markerii imunocitochimici limfocitari la subiecţi normali şi în unele proliferări leucemice

Afecţiunea	5'N	ADA	PNP	TdT
Celule normale				
Limfocit T	++	++→+++	++	0
Limfocit B	++→+++	++	+→++	0
Macrofag	++	++	++	0
Timocit	+	++++	+	+
Leucemii limfocitare acute				
Limfocit T	+	++++	+	+
nonT—nonB	++	+++→+++	++	+
Limfocit B	ND	+	ND	0→+
Leucemii cronice				
— mieloide	ND	++→+++	ND	0
— limfocitare	0→+++	+→+++	+→++	0
Limfoame			ND	
— limfoblastice	ND	ND		+
— S. Burkitt	++	+	++	0
— difuze	ND	ND	ND	0→+
Timoame	ND	ND	ND	+

5'N = 5' nucleotidază ; ADA = adenozin deamidază ; PNP = purin-nucleozid fosforilază ; TdT = terminal-deoxinucleotidil transferază ; ND = nedeterminat.

* Afirmaţiile referitoare la structura normală a celulelor din leucemii şi limfoame pot fi extrapolate şi la alte forme de neoplazii. Aceleaşi procese de diferenţiere şi proliferare au loc la nivelul oricărui ţesut (Boyse,1979) şi trecerea spre formele finale, care sînt programate să dispară, se face prin modificare în diferenţierea markerilor membranari şi a funcţiei celulare. Mai mult, s-au adus dovezi (Springer, 1984) care arată că Ag tumorale considerate a aparţine numai ţesuturilor tumorale (de exemplu, Ag T şi Tn) sînt prezente şi la nivelul celulelor embrionare, aceasta sugerînd că celulele neoplazice sînt celule oprite în evoluţie. Prezenţa de Ig ce leagă aceste tipuri de Ag arată că între SI şi populaţiile celulare normale (Ag se găseşte în mod normal într-o anumită evoluţie ontogenetică, pe anumite celule) există legături de tip reţea imună, al căror rol fiziologic nu este încă definit, dar care atestă interrelaţiile amintite (Springer, 1984). Ag tumorale, prezenţa de liganzi imuni pentru ele, prezenţa de gene oncogene (Ciugarin-Brăiloiu, 1985) sugerează că informaţia structurală a organismului este conţinută într-un sistem unic (Macovschi, 1984), care pare a fi sistemul de idiotipuri — antiidiotipuri, proteine (hormoni, lipoproteine) — receptori specifici (de ex., receptori hormonali, pentru lipoproteine), sistem care pare a fi organizat în ceea ce se poate numi, mai mult decît reţea imună, reţeaua informaţională de tip structural a organismului (reţeaua de energie de tip cuantic este SN).

din etapa deficitară într-o etapă mai matură. În acest sens există cercetători (Leung, 1985), care utilizează ca presupuși factori de maturare proteine „inductoare", cu g.m. de 16 000—58 000 daltoni, derivate din limfocite T activate, cu acțiune asupra membranei celulelor leucemice, producînd transformarea unor linii de celule leucemice mielomatoase și favorizînd trecerea la o celulă terminală cu proprietăți fiziologice și fenotipice mature. Acest factor inductor nu este IL-1, IL-2, α-, β-, γ-IFN, CSF și nici Ig.

Alterările celulelor limfocitare B. Aproximativ 95% din bolile consecință a opririi în evoluție a limfocitelor afectează lineajul celulelor B. Pentru fiecare din treptele izolate fiziologic au fost suprapuse diferite forme patologice de boală, de la leucemia acută comună la mielomul multiplu (fig. 19.12). În primele forme, deficitul imun este generalizat, în sensul că imaturitatea funcțională a celulelor respective se traduce prin imposibilitatea de sinteză a Ig (factori importanți în rețeaua imună). Cu cît defectul de blocare ontogenetică este mai tardiv, cu atît expresia clinică este mai atenuată. Ea se caracterizează prin sinteza și secreția de Ig sau de fragmente de lanțuri grele și ușoare; exemple clinice: mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström (tabelul 19.VIII).

Maturizarea limfocitelor B este dependentă de contactul lor cu Ag self și cu factori timici strict specifici pentru fiecare clonă de celule B. Lipsa unui asemenea factor (sau poate alt mecanism) determină oprirea maturării uneia sau a mai multor clone. Aceasta este una din explicațiile existenței de secreții monoclonale de Ig sau de lanțuri H și L (de exemplu, boala lanțurilor grele sau ușoare). Din cauza frecvenței mai mari și a modului mai ușor de a înțelege fenomenele, patologia formării de Ig a fost mai larg investigată în cadrul așa-numitor gamapatii.

Gamapatiile cantitative se caracterizează prin biosinteza în exces de Ig complete, adică alcătuite din lanțurile L și H în proporție normală și asamblate normal.

— Gamapatia monoclonală benignă se caracterizează prin prezența în serul bolnavilor a unei Ig monoclonale de tipul proteinei mielomatoase. Acești bolnavi nu prezintă o proliferare tumorală plasmocitară și nici prognosticul grav caracteristic mielomului multiplu.

— Gamapatiile policlonale se caracterizează prin supraproducția de diverse izotipuri de Ig, ca urmare a proliferării anarhice a mai multor clone diferite de plasmocite; fenomenul aparține tulburărilor de reglare, bolilor „autoimune" (vezi p. 281).

— Gamapatiile monoclonale se caracterizează prin supraproducția unui singur izotip de Ig, condiționată de proliferarea neobișnuită a unei singure clone de celule de tip B.

— Supraproducția de IgM se întîlnește în macroglobulinemia Waldenström. Este o boală limfoproliferativă a celulelor B (limfom limfoplasmocitar), caracterizată prin proliferarea unor celule neoplazice de tip limfoplasmocitar în organele limfoide periferice. În afara supraproducției de IgM monoclonale, boala se însoțește de paraproteinemii.

— Supraproducția de IgM, IgA, IgD sau IgE reprezintă variante ale mielomului multiplu, boală sistemică caracterizată prin apariția de tumori multiple la nivelul măduvei hematoformatoare; tumorile sînt con-

Tabelul 19.VIII

Situații clinice asociate cu gamapatie (modificat după Piette, 1986)

Boala	Gamapatia asociată	Manifestări clinice
Scleroderma adultorum	IgG	mielom, indurare a pielii cefei, umerilor, trunchiului, diabet zaharat (+angiopatie); antecedente frecvente de infecții acute
Erythema elevatum diutinum	IgA (predominant)	mielom, papule roșu-maronii, violacee; plăci și noduli ai suprafețelor periarticulare extensoare, vasculită de obicei leucocitoclastică, artralgii
Dermatită subcorneană pustulară	IgA (predominant)	mielom, pustule placcide, confluente pe abdomen, inghinal, axilar
Dermatitis herpertiformis	IgA policlonal	mielom, vezicule intens pruriginoase pe suprafețele exterioare, depuneri de IgA în papulele dermice, boală celiacă, tiroidiană, malignă, des limfom histiocitar
Pyoderma gangrenosum	IgA (predominant) (10% monoclonal)	mielom, ulcerații cu margini violacee, rectocolită ulcerativă (15—20%), enterită regională (5%)
Angioedem dobîndit	IgG (predominant)	angioedem, sindrom de ,,scurgere capilară sistemică'' (*systemic capillary leak syndrome*)
Limfom cutanat T, mycosis fungoides, sindrom Sézary	IgA, G, M (monoclonal)	mielom, papule eritematoase, plăci și noduli, des hiperkeratoză
Sarcom Kaposi	IgA, IgG (policlonal)	mielom, infecții ,,oportunistice'', homosexualism, leukoencefalopatie multifocală progresivă, erupții variculo-zosteriene

stituite din proliferări neoplazice ale celulelor de tip plasmocitar. Proliferările neoplazice generează clone de celule tumorale plasmocitare care secretă în exces Ig monoclonale (paraproteine), în special IgG sau IgA, excepțional IgD sau IgE. Se adaugă, uneori, secreția în exces de lanțuri ușoare decelabile în serul și urina bolnavilor (proteine Bence-Jones). În serul bolnavilor, paraproteinele înlocuiesc diversitatea enormă a Ig, caracteristică omului normal. La început, se considera că proteinele nu sînt absolut identice cu Ac normali. Acest punct de vedere se baza pe faptul că proteinele sînt rezultatul unui proces patologic și mai ales pe faptul că nu posedă activitate de Ac. Ulterior s-au decelat paraproteine independent de orice proliferare malignă. S-a demonstrat și că, cel puțin unele paraproteine monoclonale au o activitate bine definită de Ac. Înseamnă că, cel puțin în anumite cazuri, paraproteinele reprezintă unul din

Scanned with OKEN Scanner

multiplele tipuri de Ac ce apar şi în condiţii normale ; în gamapatii, caracterul lor anormal rezidă mai mult din tulburarea controlului ratei de sinteză, decît din structura moleculei sintetizate, sugerînd şi mai mult caracterul normal, fiziologic, al celulei „proliferate".

Gamapatiile calitative se caracterizează prin biosinteza unor molecule de Ig cu structură incompletă. Ele traduc o stare patologică în cursul căreia apare un asincronism între sinteza lanţurilor uşoare şi cea a lanţurilor grele ale Ig. Sînt afecţiuni în care alterarea produsă de procesul de maligmizare se referă nu numai la rata de sinteză a Ig, ci şi la afectarea mesajului genetic ce codifică lanţurile polipeptidice ale Ig, indiferent dacă alterarea apare în secvenţa nucleotidelor DNA, la nivelul transcrierii RNA în lanţul polipeptidic sau la nivelul asamblării lanţurilor polipeptidice. Afectarea se traduce printr-un decalaj în sinteza lanţurilor polipeptidice din care rezultă sinteza în exces fie de lanţuri libere uşoare (L), fie de lanţuri grele (H). Lanţurile uşoare de Ig în exces formează amiloidul, cu incidenţă crescută la vîrstnici.

Uneori, fiind suprimată expresia fenotipică a genelor pentru lanţurile grele, se sintetizează în exces lanţuri uşoare. Datorită dimensiunilor lor mici, aceste lanţuri libere trec prin filtrul renal şi se regăsesc în urină sub formă de proteine Bence-Jones. De aici, şi denumirea de mielom Bence-Jones sau *boala lanţurilor uşoare* (L). Această proteină izolată de la acelaşi pacient are o secvenţă constantă de aminoacizi, chiar în regiunea variabilă a lanţului uşor, arătînd, şi în acest caz, apartenenţa secreţiei la o singură zonă clonă afectată.

Dacă este suprimată expresia fenotipică a genelor pentru lanţurile uşoare, se sintetizează în exces lanţurile H (*boala lanţurilor grele*). Această boală este o gamapatie monoclonală caracterizată prin sinteza exclusivă a lanţului H şi, în special, prin sinteza fragmentului Fc. În funcţie de structura lanţului greu se descriu :

— boala Franklin, caracterizată prin sinteza unor fragmente de lanţuri grele ale IgG (lanţuri gama) ;

— sinteza excesivă de fragmente de IgM (lanţuri miu) observată, de obicei, la bolnavii suferind de leucemie cronică cu celule plasmocitare în măduva osoasă;

— boala lanţurilor alfa, o paraproteinemie caracterizată prin prezenţa lanţurilor grele alfa în sîngele unor bolnavi suferind de limfom malign. Aceştia prezintă plasmocite anormale care sintetizează numai lanţuri grele (alfa), care par a fi însă celule plasmocitoide incomplet maturate.

În concluzie, boala lanţurilor uşoare şi cea a lanţurilor grele reprezintă expresia incapacităţii plasmocitelor „malignizate" de a produce Ig complet structurate, alcătuite din ambele tipuri de lanţuri polipeptidice, L şi H.

Cu cît ne îndepărtăm mai mult de zona celulei-susă şi ne apropiem de zonele mature strict specializate, cu atît apare mai pregnantă posibilitatea apariţiei unui defect izolat la una (teoretic) sau la mai multe clone (aparent mai frecvent întîlnite în practica clinică).

Scanned with OKEN Scanner

Alterările limfocitelor T reprezintă numai 4—5% din bolile limfoproliferative. Cele mai frecvente par a se întîlni în limfoamele non-Hodgkin. Celulele T sînt de cele mai multe ori în stadiul II și III. Stadiul IV, de celulă matură, funcțională și circulantă, este caracteristic sindromului Sézary (leucemie cu celule T); cele mai multe forme de sindrom Sézary sînt datorate limfocitelor de tip helper, dar sînt citate și sindroame Sézary cu celule T supresor (Foon, 1982; Aisenberg, 1983).

Mult mai rar au fost raportate proliferări ale unor celule cu funcționalitate citotoxică de tip killer (nu T_c), pentru că la nivelul lor a fost indentificată existența de receptori pentru Fc ai IgG; la subiecți normali, acest tip de celule posedă, pe lîngă funcția citotoxică, și funcție supresoare (vezi concordanța fenotipică în tabelul 18.III). Prezența unor asemenea celule leucemice pe linia supresoare sugerează că aceasta din urmă se dezvoltă funcțional (fenotipic, ea este prezentă) după dezvoltarea funcției citotoxice (Bom van Noorloos, 1980). Procesul arată și mai mult intricarea fenotipică și faptul că clasificările actuale sînt operaționale.

Ca model general, atît pentru limfocitul B, cît și pentru limfocitul T, tulburarea de tip limfoproliferativ interesează un singur idiotip sau o singură clonă. Cu toate acestea, au fost izolate, în cadrul acestor afecțiuni, schimbări de idiotipuri la același pacient în cursul evoluției atît pentru limfoame B (Raffeld, 1985), cît și pentru limfoame T (Minden, 1985). Fenomenul a fost explicat prin capacitatea fiziologică a limfocitelor B și T de a-și modifica somatic (Tonegawa, 1983) regiunile Fab (în zonele „hot spots"), adică de a genera alte Id. Schimbarea pare a se petrece în cursul „crizelor blastice", putînd fi indusă chiar de medicamente puternic mitogene (Meeker, 1985).

Proliferările celulelor mielocitare se încadrează în aceeași grupă de afecțiuni. Mai mult, fenomenul se poate extrapola de la celulele limfocitare mieloide la megacariocite și eritrocite, sugerînd, încăodată, unitatea structurală-informațională a rețelei organismului.

Concluzii

Problema complexă a tulburărilor ontogenetice prin lipsa unor factori și expresia lor clinicopatogenică ridică două tipuri de întrebări:

— există realmente un singur deficit, care să conducă la sindroame clinice individuale, sau, altfel spus, prezența atîtor defecte și manifestări complexe pot fi generate de un singur deficit într-un anume punct?

— care este relația ce există între „imunodeficiențe", boli „limfoproliferative" și „autoimunitate"?

Pentru a încerca un răspuns, prezentăm un caz ilustrativ, caracterizat printr-un singur deficit cromozomial care poate determina „deficit imun" la nivelul etapei III, subetapa nespecifică (neutropenie), „autoimunitate" (anemie hemolitică și trombocitopenie) și leucemie (leucemie cu celule NK sau celule limfocitare cu granulații mari, LGL= *large granular lymphocytes*), (Loughran, 1985). Defectul este clar ontogenetic, pentru că leucocitele izolate (LGL) sînt imature din punct de vedere fenotipic și funcțional. Prezența de „autoanticorpi" determină apariția unor manifestări considerate clasic ca „autoimune". Se pune între-

Scanned with OKEN Scanner

barea : ,,autoanticorpii'' prezenți distrug și neutrofilele, și trombocitele, și eritrocitele, și, în plus, determină și un deficit în maturarea limfocitelor NK? Evident nu.

Singura explicație valabilă pentru astfel de asocieri este alterarea rețelei imune, pentru că creșterea sau scăderea unor factori din această rețea angajează tulburarea întregului echilibru al rețelei, care, prin stimulare și acumularea unor liganzi imuni, conduce la simptome ,,autoimune,, (vezi p. 303), sau, prin inhibiție, la deficitul maturării anumitor celule (de exemplu, lipsa în maturarea limfocitelor NK). De altfel, acest fapt a fost presupus (Allen, 1979) cînd s-a afirmat că asocierile dintre deficitele imune și ,,autoimunitate'' (Amman, 1977)(tabelul 19.IX) s-ar datora ruperii unei balanțe între factorii ce concură la echilibrul normal al SI.

Tabelul 19.IX

Asocierea deficitului selectiv de IgA cu boli imune (,,autoimune'') *

Lupus eritematos sistemic	Anemie hemolitică ,,autoimună''
Poliartrită reumatoidă	Posttransfuzional
Anemie pernicioasă	Enterită regională
Tiroidită	Colită ulcerativă
Boală celiacă	Hepatită lupoidă
Boală Addison	Sindrom Sjögren
Purpură trombocitopenică idiopatică	Vasculită cerebrală

* Multe dintre aceste afecțiuni se asociază frecvent și cu sindromul Wiskott—Aldrich, ataxia telangiectazică și boala granulomatoasă (Amman, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 20

Funcționalitatea fluxului informațional antigenic în cadrul sistemului imun*

„În știință, important este *să modifici și să schimbi ideile* pe măsură ce știința avansează".

Claude Bernard

I. FIZIOLOGIE

Este admis că funcționalitatea SI se suprapune modelului general al arcului reflex (Miller, 1968), adică unui flux informațional care cuprinde un excitant specific — antigenul, o cale aferentă, un „organ central" și o cale eferentă (fig. 20.1) (Szentivanyi, 1985a). Deși acest concept a suferit numeroase critici, el își păstrează valabilitatea; nu numai că nu există deosebiri fundamentale între conceptul reactivității imune față de Ag și cel al arcului reflex, dar există argumente, experimentale și clinice, mai vechi sau mai noi care-l susțin (tabelul 17.I) (Perețianu, 1986).

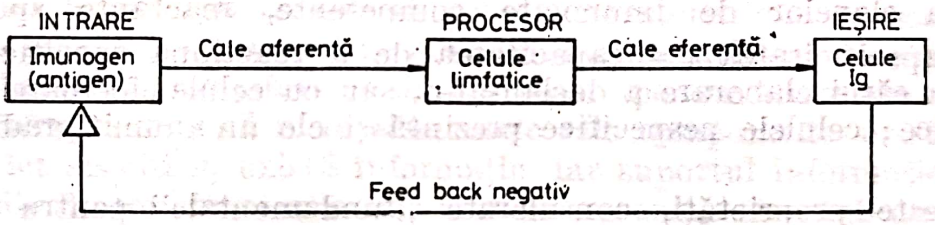


Fig. 20.1. — Fluxul informațional antigenic și reglarea feedback în cadrul sistemului imun.

Modalitatea de reactivitate a SI față de un imunogen (antigen) presupune trei etape majore: 1) etapa de recunoaștere a Ag prin care acesta *intră* în raza de acțiune a sistemului (tot ceea ce ajunge să stimuleze SI este imunogen-antigen, ca element ce se calchează pe modelul intern de acțiune al sistemului). 2) etapa de integrare și stocare a informațiilor antigenice, ca și de decizie a eliberării acestor informații ce se fac în aparatul de *procesare* din care raportul helper/supresor reprezintă un element esențial; 3) etapa de ieșire, în care informația antigenică procreată *iese* din cadrul SI sub formă de efectori moleculari (Ig) sau celulari. Această informație posedă capacitatea de servocontrol al informației de intrare.

A. ETAPA DE INTRARE SAU AFERENTĂ (ETAPA I)

Prima etapă a reactivității SI se caracterizează prin trei subetape: pătrunderea Ag în mediul SI; prelucrarea acestuia cu mijloace specializate și prezentarea, mai departe, a informației antigenice etapei II a reactivității imune.

---

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în bibliografia generală, la sfîrșitul secțiunii V.

Scanned with OKEN Scanner

1. PĂTRUNDEREA ANTIGENULUI ÎN CADRUL SFEREI DE ACȚIUNE A SISTEMULUI IMUN

Antigenul este excitantul specific al SI. Elaborată încă în perioada clasică a imunologiei (tabelul 16.I), noțiunea de „antigen" se referă la un corp (înțelegînd prin acesta o suspensie celulară: bacterii, eritrocite etc.) care, introdus într-un organism viu, este capabil să determine apariția în serul acestuia a unor molecule denumite „anticorpi", cu care *in vitro* reacționează specific. Ulterioara evoluție a imunologiei a impus revizuirea acestui concept, devenit mult prea îngust, în raport cu complexitatea fenomenelor biologice declanșate de contactul dintre substanța antigenică și SI al organismului receptor. La vremea respectivă, prin Ag se înțelegea orice moleculă care, venind în contact cu un organism și intrînd în intimitatea structurilor sale, este capabilă să declanșeze un răspuns imun pozitiv sau negativ (Claman, 1982) (tabelul 17.II), ca urmare a modificării stării funcționale a clonei de imunocite specifice. Ag este capabil să reacționeze cu clona specifică de celule imunocompetente și cu Ig specifice elaborate în cursul răspunsului imun. S-au conturat astfel două proprietăți fundamentale pe care trebuie să le prezinte o moleculă pentru a dobîndi calitatea de Ag:

— imunogenitatea (= capacitatea de a induce un răspuns prin activarea clonelor de imunocite competente, reactante specific) și

— specificitatea (= capacitatea de a reacționa specific *in vitro* cu Ac, a cărui elaborare a declanșat-o, sau cu celule efectoare specifice/nespecifice; celulele nespecifice prezintă și ele un anumit grad de specificitate).

Aceste proprietăți, considerate „fundamentale" pentru definirea noțiunii de antigen, reprezintă, în realitate, o reflectare a însușirilor reactive ale SI, nu însușiri intriseci ale respectivelor structuri biochimice. O moleculă oarecare este imunogenă numai în măsura în care SI al organismului receptor este capabil să o recunoască* și să răspundă specific ca urmare a recunoașterii; specificitatea mai strictă sau mai laxă a reacției dintre o substanță cu proprietăți antigenice și imunoseruri este legată, în realitate, nu atît de structura Ag, cît de capacitatea de discriminare a SI, subordonată, la rîndul ei, posibilităților foarte mari, dar finite, de variație a moleculelor ligand (Ig). Cu alte cuvinte, un Ag este un ansamblu de molecule capabil să producă o reacție din partea SI; nu este Ag acea substanță care nu influențează SI; nu aparține SI acea celulă sau moleculă care nu are caracteristic capacitatea de prelucrare, într-un anumit fel, a unui Ag. Aceasta înseamnă că relația funcțională dintre Ag și SI este biunivocă și nu se poate disocia ; o celulă aparține SI nu prin caracteristicile sale morfologice, ci prin cele funcționale, ce îi sînt conferite în relație cu Ag (Humphery, 1982).

---

* Reamintim că SI nu-și poate recunoaște decît propriile Ag, adică propriile informații și căi de comunicare între elementele conținute în rețeaua imună (vezi p.269).

a. IMUNOGENITATEA

Este dependentă de o serie de factori, dintre care vom enunța următorii :

Calitatea de informație antigenică (calitatea de Ag). S-a afirmat că pentru a declanșa un răspuns imun, o structură moleculară (antigenică) trebuie să fie străină (nonself) și să nu existe ca atare în nici o structură a organismului receptor. Este o afirmație derivată din constatarea că SI este areactiv față de structurile moleculare proprii (self). Această areactivitate (aparentă) este elaborată în cursul perioadei embriofetale, ca urmare a contactului dintre clonele de imunocite primordiale și structurale autologe. În realitate, pentru ca o structură să fie nonself, trebuie să se găsească înscrisă în rețeaua antigenică proprie (self), adică în rețeaua de idiotipuri și antiidiotipuri* (Coutinho, 1980).

Evoluția gîndirii în biologie, și în cazul particular al imunologiei, a condus la elaborarea unui concept de tip „flux informațional" pentru înțelegerea proceselor biologice.

Ca element esențial al unui sistem informațional este informația care determină existența „stării de sistem". Cu alte cuvinte, un sistem există pentru că se găsește într-o „stare" determinată de cantitatea de informații pe care o posedă. El primește numai un singur fel de informație, iar informația trebuie să posede caracteristicile de bază ale sistemului, adică să se calcheze pe modelul său intern de existență (Coutinho, 1983). Am prezentat cîteva noțiuni necesare pentru a înțelege că SI există ca atare, pentru că între elementele sale componente există interrelații strict specifice, există informație, iar suportul informațional al SI și relațiile dintre structurile sale sînt de tip antigenic. Sub acest aspect, elementele componente ale SI se găsesc într-un echilibru dinamic, care asigură recunoașterea antigenică — a Ag self. Este un fenomen identic cu cel de comunicare intercelulară, adică un fenomen general, care conduce la constituirea rețelei în care informația circulă sub formă de Ag self sau de tip idiotipic (sau poate un alt tip ca, de exemplu, receptori celulari). Pe acest fond, un Ag nonself reușește să stimuleze SI; el se substituie unui Ag deja existent, perturbînd acel fin echilibru dinamic de care aminteam.

Deci, între selful biochimic și aria imunologică a selfului nu există o suprapunere perfectă, ceea ce demonstrează că în organism există macromolecule informaționale care, deși intră în aria selfului, își păstrează imunogenitatea pentru propriul SI, datorită faptului că nu aparțin rețelei imune, adică nu au venit în contact cu aceasta în cursul evoluției ontogenetice. Ne referim la o serie de proteine numite „sechestrate", din cristalin, spermii, sistemul nervos (vezi cap. 24, Bariera hematoencefalică), care, fie că sînt separate de SI prin bariere morfofuncționale

* Idiotip = acea calitate a unui ligand (Ig sau receptor pentru Ag de pe limfocitul T) strict specifică unei anume clone.

într-o perioadă anterioară procesului de constituire a rețelei, fie că apar mai tîrziu în ontogeneză, după ce procesul formării rețelei s-a încheiat*.

Mărimea moleculei este un parametru esențial pentru imunogenitate. De reținut că :

— moleculele de mici dimensiuni (aminoacizi, fenoli, monozaharide etc.) nu au proprietăți imunogene ;

— molecula naturală cea mai mică, care posedă proprietăți imunogene, pare a fi glucagonul (g.m. 3 845 daltoni) ;

— s-au preparat molecule artificiale bune imunogene, cu g.m. de numai 700—800 daltoni (de exemplu, un oligomer format din 8 molecule de lizină, la care s-a cuplat o moleculă de dinitrofenol).

Natura chimică a moleculei (tabelul 20.I).

— sînt imunogene proteinele, polizaharidele și, într-o măsură mult mai mică, acizii nucleici ;

— lipidele, deși nu pot lua aspectul unor macromolecule, uneori de dimensiuni foarte mari, practic nu sînt imunogene decît în cazul în care sînt cuplate cu structuri polipeptidice sau polizaharidice ;

— imunogenitatea crește paralel cu gradul de complexitate a macromoleculei, respectiv cu creșterea calității de informație a structurii moleculare ;

Tabelul 20.I

Clasificarea antigenelor

I. După structura chimică :
- 1) Imunogene incomplete : — haptene simple : a, compuși organici simpli; b, dizaharide
  — haptene complexe : a, lipopolizaharide; b, polizaharide; c, lipide; d, acizi nucleici
- 2) Imunogene complete : a, polizaharide; b, lipopolizaharide; c, nucleoproteine; d, proteine

II. După origine :
- 1) naturale
- 2) artificiale
- 3) sintetice

III. După diferențele genetice dintre imunogen și gazdă :
- 1) xenogene : altă specie
- 2) alogene, în cadrul aceleiași specii, alt individ
- 3) autogene

IV. După comunitatea interspecifică :
- 1) specificitate de organ
- 2) nespecificitate : eterogene

* Asupra acestui aspect trebuie făcute unele remarci, generate de cercetări moderne asupra existenței anticorpilor antispermie, antitireoglobulină etc. În acest sens, s-a dovedit că, cel puțin anticorpii antitireoglobulină există în cantitate mică în mod fiziologic (Ruf, 1984). Ei conferă sistemului capacitatea de reglare fină în rețea. Este posibil ca pe viitor să se demonstreze că și Ag numite „sechestrate" să aparțină rețelei, adică să se demonstreze că și ele se găsesc într-un echilibru cu factorii imuni.

— homopolimerii sînt imunogeni slabi. În cazul proteinelor, prezența în moleculă a aminoacizilor aromatici sau a aminoacizilor cu grupări polare (arginină, acid glutamic), care conferă moleculei o anumită rigiditate, determină o creștere marcată a proprietăților imunogene.

Natura chimică a moleculei generează Ag solubile și corpusculare, clasificare care în prezent își pierde din importanță. Ag corpusculare, (celule alogene și xenogene) sînt, în realitate, complexe, multivalente (multipli determinanți antigenici = epitopi diferiți) situați pe molecule purtătoare, imunogene de mare varietate. Valoarea lor biologică este foarte inegală. Datorită faptului că medicina modernă a ajuns în etapa în care poate să înlocuiască (să transplanteze) organe și țesuturi uzate ireversibil (prin grefe), cercetarea Ag celulare reprezintă un imperativ, studiul Ag implicate în transplantare luînd o considerabilă amploare. Aceste Ag se află în organism sub formă de aloantigene și de antigene „sechestrate" („adevărate").

Aloantigenele reprezintă forma diferită alelică a unui Ag codificat de același locus genetic, dar cu linie genetică diferită. Din grupa acestora, mai studiate sînt :

— antigenele de histocompatibilitate, care, deși codificate de același locus major (H2 la șoarece, HLA la om), posedă determinanți antigenici diferiți (epitopi diferiți) de la o specie genetică la alta (aceasta determină incompatibilități între indivizii aceleiași specii) ;

— antigenele de tip sanguin de pe suprafața hematiilor (A și B). Există patru combinații ale celor două tipuri de aloantigene majore aflate sub control genetic. Serul unui individ conține anticorpi împotriva antigenelor absente (în realitate este un fenomen ce are loc în cadrul rețelei imune). În condiții normale, aloantigenele și aloanticorpii corespunzători (specifici) nu coexistă în sîngele aceluiași individ ; atunci cînd coexistă, reacția aloantigen—aloanticorp duce la accidente generate de transfuziile de sînge heterogrup.

În afara celor două grupe de aloantigene majore, hematiile pot conține și alte aloantigene de grup capabile să stimuleze producerea de aloanticorpi specifici. Ne referim, în primul rînd, la aloantigenele Rh ; anticorpii anti-Rh apar cînd unei persoane Rh^- i se transfuzează sînge Rh^+ sau cînd o gravidă Rh^- primește transplacentar sînge de la fetus Rh^+. În aceste condiții, se elaborează un titru ridicat de anticorpi anti-Rh, care produc eritroblastoză fetală, avort spontan, icter al noului-născut, expulzia de făt mort etc.

Autoantigenele „adevărate" constituie o categorie aparte de autoantigene „sechestrate" clasic în tiroidă și cristalin sau separate printr-o barieră (de exemplu, bariera hematoencefalică) de contactul cu SI. Tulburarea integrității anatomice sau funcționale a barierelor respective transformă aceste antigene în Ag nonself, care sînt, de fapt, în relație cu rețeaua imună. Precizăm că, relativ recent, s-a dovedit existența fiziologică de Ac naturali față de tireoglobulină, considerată pînă nu demult Ag sechestrat în tiroidă (Ruf, 1984).

Domeniile structural-funcționale ale antigenului. Structura chimică și greutatea moleculei antigenice realizează o anumită structură funcțională, diferită pentru fiecare Ag în parte. Această structură

este dependentă de : cantitatea şi densitatea epitopilor (determinanţilor antigenici) dintr-o anumită moleculă şi capacitatea diferitelor structuri epitopice de a imprima un anumit tip de reactivitate din partea unor anumite grupe de celule limfocitare cu funcţionalitate diferită (T-helper şi T-supresor, limfocite B).

— Antigenul prezintă regiuni prin care se leagă mai strîns de membranele celulelor SI, regiuni denumite *train regions* sau *trains* (Perelson, 1981) (fig. 20.2), care sînt regiuni restrictive. Alte regiuni, numite *loop regions* sau *loops*, „plutesc" în mediu, în soluţie.

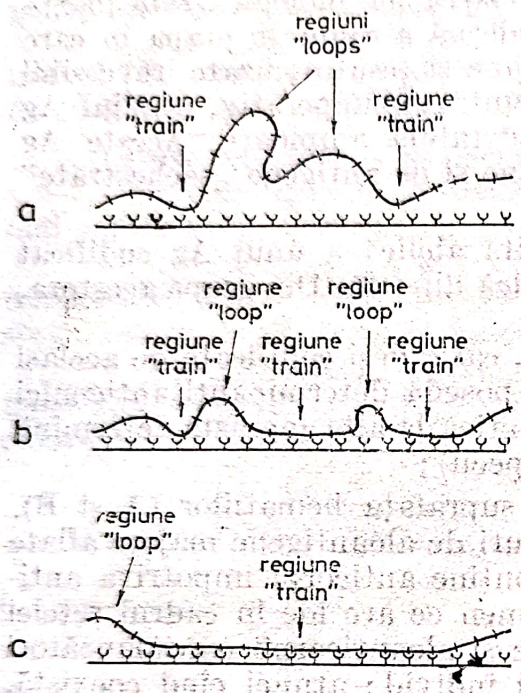


Fig. 20.2. — Reprezentarea schematică a tipurilor de legare a antigenului de receptori (pe MØ, celule B, mai ales, şi celule T (?)) (modificat după Perelson, 1981).
Datele prezentate sînt obţinute prin experienţe făcute cu un antigen polimeric flexibil (vezi text).
a = legare nerestrictivă „nonimunogenă";
b = legare restrictivă, imunogenă;
c = legare suprarestrictivă (tolerogenă?).

Reactivitatea organismului este dependentă de densitatea celor două tipuri de regiuni la suprafaţa celulei :

— cînd densitatea regiunilor *trains* este mică, nu există imunogenitate ;

— cînd densitatea regiunilor *trains* creşte pînă la un optim (în acelaşi timp, regiunile *loops* scad numeric) apare reactivitatea celulei respective ;

— dacă densitatea regiunilor *trains* creşte, în continuare, apare fenomenul de *overrestriction* : cantitatea crescută de *trains* blochează alţi receptori celulari, împiedicînd astfel alte semnale către celula care, în condiţii de restricţie, s-ar activa. În aceste condiţii, în modelul experimental folosit apare „toleranţa imunologică". Schimbarea raportului *loops/trains* generează răspunsuri diferite ; pentru ca răspunsul să fie total diferit sînt necesare diferenţe moleculare foarte mici : de exemplu, 1 mol de haptenă (de DNP) legat de un purtător de 50 000 dal nu este imunogen, în timp ce 2 moli de DNP legaţi de acelaşi purtător devin imunogeni. Aceste fapte sugerează rolul macrofagului (APC) şi al limfocitului T_H în procesul de prezentare şi concentrare pe membrana celulelor efectoare a unui Ag într-o manieră optimă (Perelson, 1981).

— Fiecare Ag are mai multe domenii (regiuni) funcţionale (Sercarz, 1984) (fig. 20.3), care pot determina tipuri diferite de reactivitate a SI :

— unele activează sistemele reglatoare helper sau/şi supresor ;

— altele activează celulele efectoare care sintetizează Ig ;

— există domenii implicate în modalitatea de a procesa Ag, prin APC ; în lipsa acestora, se pare că nu are loc nici un proces ;

— există şi domenii de iniţiere a oricăror reacţii ale celulelor SI faţă de Ag.

Aceste domenii funcționale scot în evidență multiplele căi pe care le poate urma reactivitatea SI după ce a fost luată o anumită „decizie" dependentă de un anumit domeniu.

Reactivitatea imună a organismului. Studiul reactivității imune a liniilor pure de animale (șoareci, șobolani, iepuri) a evidențiat că posibilitatea de a elabora răspunsuri imune la anumite Ag particulare variază de la o specie la alta. Astfel, s-a stabilit că unele linii se caracterizează prin capacitatea de a răspunde la un Ag (linii *responder*), în timp ce altele sînt incapabile de a elabora efectori imuni (linii *nonresponder*) la același Ag (vezi p. 49) (Benacerraf, 1979). S-a demonstrat că această calitate de *responder* sau de *nonresponder* este genetic predeterminată prin mai multe sisteme genice care controlează aria reactivității imune a organismului:

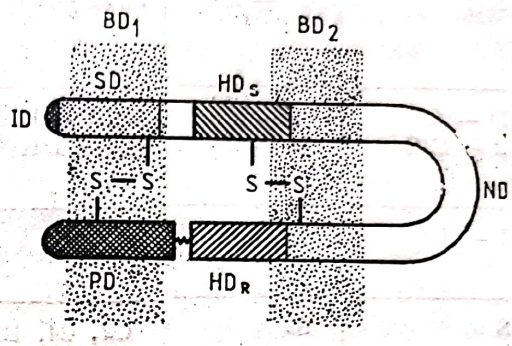


Fig. 20.3. — Domeniile funcționale ale unui antigen. Fiecare Ag are mai multe domenii funcționale (ca și Ig). Prezentarea de către APC a unui anumit domeniu celulelor T determină un anumit tip de răspuns imun.
SD = domeniul supresor, care poate induce celulele T_S, HD = domeniul helper, responsabil de activarea T_H; acest domeniu are două subdomenii: HD_S, sensibil la acțiunea supresoare a T_S, și HD_R, rezistent la acțiunea celulelor T_S; ND = domeniul nul, care, prezentat oricărei celule limfocitare, nu determină nici un fel de răspuns; ID = domeniu mic, responsabil de inducerea și inițierea răspunsurilor, indiferent dacă sînt helper sau supresor; BD_1 și BD_2 = domenii ce pot fi recunoscute de către celule B, secretante de Ig; PD = domeniu care conferă APC posibilitatea de a deschide procesarea Ag; lipsa acestui domeniu determină incapacitate în procesarea Ag, deci în prezentarea tuturor domeniilor descrise. Prezența acestor domenii scoate în evidență multiplele căi pe care le poate parcurge un Ag înainte ca „decizia" de a iniția un tip de răspuns imun să poată fi luată. Datele prezentate sînt obținute prin experiențe făcute cu lizozim de găină (modificat după Sercarz, 1984).

— Un sistem genic, la șoareci, care controlează nespecific nivelul general al capacității de a elabora factori ligand (Ac). Acesta cuprinde 8—10 loci, dintre care cîțiva controlează activitatea macrofagului și, mai ales intensitatea și nivelul de prelucrare a Ag de către această celulă. Se știe că tulpinile *nonresponder* se caracterizează printr-o activitate macrofagică intensă, care se manifestă prin exacerbarea degradării Ag captat, cu distrugerea informației antigenice; persistența Ag pe suprafața acestor macrofage este și ea redusă.

— Alte sisteme genice controlează răspunsul imun specific, numărul de structuri spațiale la care organismul este capabil să răspundă imun. Astfel, la iepuri și șoareci s-au descris mai multe sisteme în care capacitatea de a răspunde la anumite Ag este legată de transmiterea ereditară a unor gene cuprinse în sistemul genic ce codifică moleculele de Ig. Este, probabil, că aceste gene sînt, în realitate, genele *V*, care codifică situsul combinativ al Ac. În orice caz, este logic să se conchidă că aria răspunsurilor imune umorale posibile este delimitată de numărul de gene diferit.

— Un alt grup de gene care controlează reactivitatea imună este reprezentat de genele *Ir*, localizate în sistemul complexului major de histocompatibilitate (*Major Histocompatibility Complex* = MHC) (H_2 la

șoareci, D/DR la om) (tabelul 20.II). Aceste gene controlează cooperarea macrofag — limfocit T_H și, posibil, limfocit T_H — limfocit B. Ele codifică glicoproteinele Ia sau proteinele MHC de clasa II de pe membrana macrofagului și a celulei B.

Tabelul 20.II

Sistemul complexului major de histocompatibilitate

Șoarece		Echivalent uman	Produși și funcție
Regiunea	Locusul	Locusul	
K	H — 2K	HLA — A(B, C)	glicoproteine clasa I țintă pentru celule T_C restricție pentru T_C
D — A J — E/C	Ir — 1 Ia — 3	HLA — D și/sau DR	glicoproteine clasa II stimulator pentru reacția mixtă limfocitară restricție pentru T_H, T_D
I — J	Ia — 4		I — J antigen exprimat pe T_S1, T_S2 și T_SF
S	Ss Slp	C2, C4, BF	componente ale C, C4 (la șoarece) C2, 4, factor B (la om)
D	H—2D H—2L	HLA — B(AC)	similar cu H — 2K

În afara acestor grupuri de gene cu rol major, situate pe al 17-lea cromozom la șoarece (al 6-lea la om), s-au descris gene de control al răspunsului imun lincate unor loci minori de histocompatibilitate, amplasate pe cromozomul X sau Y (de exemplu, Ag H-Y).

— Unele cercetări au evidențiat o serie de sisteme genice care controlează reactivitatea limfocitelor în reacția amestecului de limfocite (*mixed lymphocyte reaction* = MLR) și în limfoliza mediată celular (LMC). Genele care controlează MLR au primit denumirea de LAD (*lymphocyte activating determinants*) (Götze, 1981a) (fig. 20.4). La om există doi loci

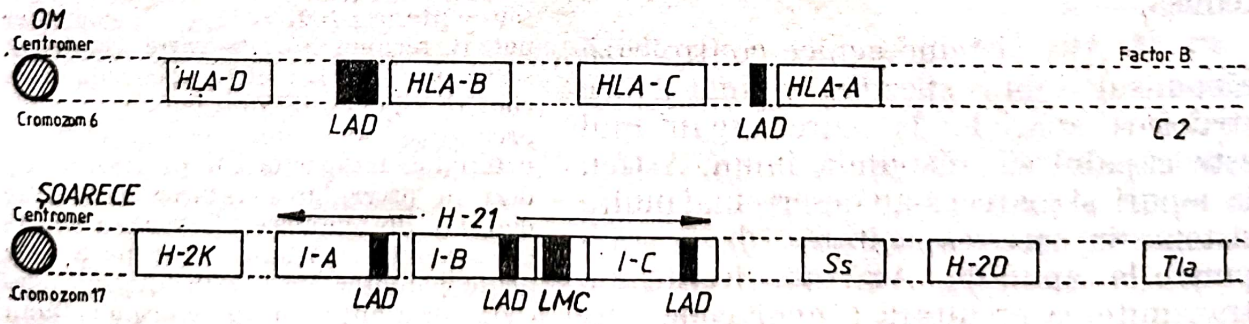


Fig. 20.4. — Genele *LAD* și *LMC* și relația cu MHC la om și șoarece.

care codifică determinanții de activare ai limfocitelor, situați pe cromozomul 6 în MHC. Un locus puternic este situat în afara locusului HLA-B, iar altul, slab, în apropierea locusului HLA-A. La șoarece, genele LAD sînt amplasate în regiunea I a MHC, iar un al doilea sistem genic, denumit locusul M, este amplasat pe cromozomul 1.

Scanned with OKEN Scanner

Modalitatea antigenului de a intra în mediul intern, de a se integra rețelei imune. Un factor important în imunogenitate și mai ales în felul în care au loc diferite răspunsuri este reprezentat de modalitatea în care Ag apare în mediul intern (lichid intercelular, limfă, sînge și alte umori). Această modalitate determină apariția rețelei imune și a așa-zisei „toleranțe la self". Dacă apariția Ag în mediul intern se face în viața fetală, reactivitatea la self pare să fie orientată spre o mai mare activare a sistemelor de tip supresor decît a celor de tip helper, în timp ce apariția Ag postnatal, din mediul extern, determină activarea mai evidentă a funcției helper față de cea supresoare.

Sînt cunoscute modurile în care Ag nonself apar în mediul intern: ele trec anumite bariere și pătrund în intimitatea rețelei imune și, de asemenea, faptul că anumite structuri circulante (hormoni, lipoproteine etc.) pot ușor intra în contact cu celulele APC, care pot să le proceseze și să le prezinte celulelor reglatoare și efectoare. Mai interesantă pare situația structurilor care se găsesc pe diferite membrane ale diferitelor celule. Cum ajung însă aceste structuri antigenice să fie procesate și apoi prezentate mai departe? Studiile în acest domeniu, destul de limitate, au arătat că pentru receptorii hormonali ai TSH (tireotrop hipofizar) există posibilitatea procesării lui de către celule APC mobile, adică aflate în mediul intern. *In vitro*, în medii de cultură, acești receptori (și este de presupus că și alți receptori hormonali au aceeași soartă) sînt exprimați în mod integral (Hashizume, 1980); procesul poate fi limitat de cortizol, hormon care acționează în multiple etape ale funcționalității SI, mai ales la nivelul stabilizării membranelor (celulară, plasmatică, lizozomală) (Pereți anu, 1985a).

Capacitatea unui Ag nonself de a parcurge o anume cale în cadrul fluxului informațional al SI este dată și de modalitatea sa de a pătrunde în mediul intern. Nu este exact precizat modul prin care acesta duce la activarea sistemelor supresoare și helper sau a celor efectoare, B sau T. În acest sens, s-a arătat doar că activarea acestor sisteme de către Ag nonself poate fi în funcție de:

— poarta de intrare: *per orem* sau parenteral (aceasta din urmă ocolește anumite structuri natural implicate în apărarea antiinfecțioasă);

— cantitatea de Ag la locul de pătrundere;

— administrarea, concomitent cu Ag, a unei substanțe cu acțiune „adjuvantă". Este dovedit că imunogenitatea unui Ag este mult sporită prin administrarea acestuia încorporat într-o serie de alte substanțe, denumite „adjuvante" (mai ales în cazul moleculelor supuse unor procese active de biodegradare).

Astfel de substanțe sînt: gelul de hidroxid de aluminiu, endotoxina bacteriană, vitamina A, bentonita, poliacrilamida. În plus, Ig, cuplată cu Ag, poate să îndeplinească și ea rolul de adjuvant. Cel mai frecvent în practică este utilizat adjuvantul Freund (o emulsie de ulei în apă, Ag fiind încorporat în faza apoasă). Uleiul este, de obicei, de parafină, iar agentul emulsator este lanolina. Dacă la acest amestec se adaugă micobacterii omorîte sau ceară D se obține adjuvantul Freund „complet" (AFC). Substanța activă a AFC este acidul micolic cuplat cu un complex polizaharidic și un polipeptid. Adjuvanții cresc semnificativ persistența Ag la locul de contact în organism, protejîndu-l de atacul enzimatic. Adjuvanții sînt eliberați treptat în circulație, realizînd o stimulare antigenică continuă și de durată.

Deseori, administrarea de Ag autologe în AFC determină instalarea unor stări patologice „autoimune" a limfocitelor B (vezi și fig. 21.16). Ceara D și endotoxina sînt mitogen active. Vitamina A, endotoxina sau saponina, care produc alterarea lizozomilor din macrofage, determină scăderea procesului de biodegradare a Ag și, de aici, creșterea imunogenității.

Capacitatea de metabolizare la nivelul macrofagului. Această proprietate a organismului a fost citată des între cauzele care duc la o imunogenitate adecvată (ea ar putea reprezenta un corolar al celor două puncte discutate anterior). Moleculele care nu sînt metabolizate de macrofag sau care sînt incomplet metabolizate, fie la nivelul macrofagului, fie la nivelul altor celule (înainte de a intra în contact cu macrofagul) nu sînt capabile să inducă un răspuns imun efector prin liganzi imuni, de tip Ig, RAg (vezi p. 50 și fig. 17.10).

b. SPECIFICITATEA

Dacă imunogenitatea pare să depindă de întreaga moleculă de Ag, specificitatea, adică abilitatea de a acționa cu un ligand ce aparține SI (Ig sau RAg de pe celula T), este dependentă de o serie de zone moleculare, de dimensiuni reduse (în jur de 5—7 nm²), care au primit denumirea de *grup determinant*, *determinant antigenic* sau *epitop* (*E*).

Epitopul poate fi reprezentat de un grup de 6 radicali de glucoză (dextran), 4—5 baze purinice sau pirimidinice și 5—8 aminoacizi. El poate fi reprezentat de molecule de mici dimensiuni, numite haptene (de

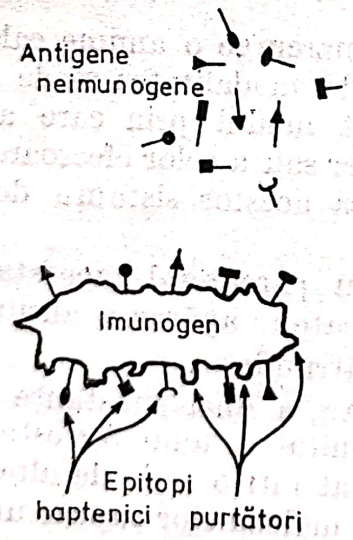


Fig. 20.5. — Epitopi (determinanți antigenici) haptenici și transportori. Moleculele mici nu sînt capabile să inducă un răspuns („clasic"—anticorpi) din partea SI. Ele au însă, capacitatea de a reacționa *in vitro* cu anticorpi în mod specific. Legate de o moleculă mare, ele devin imunogene specific orientate către anticorpul cu care au reacționat și *in vitro*. Aceste molecule au fost denumite haptene. Macromolecula care le-a legat, numită transportor sau *carrier*, conține, la rîndul ei, zone în care se găsesc epitopi *carrier*. Și aceștia determină reacții din partea SI. În sisteme experimentale (cu haptene cunoscute) s-a constatat că, de cele mai multe ori, epitopul haptenei determină o reacție din partea limfocitului B, în timp ce epitopul *carrier*-ului determină o reacție din partea limfocitului T. Acest fenomen poate să nu fie valabil *in vivo*. În cazul antigenelor naturale este greu de stabilit care este epitop haptenic și care este epitop *carrier*.

exemplu, dinitrofenil (DNP), aminobenzensulfonat etc.), care sînt capabile să inducă un răspuns imun numai dacă sînt cuplate cu o moleculă imunogenă (fig. 20.5); în aceste condiții, determină specificitatea răspun-

sului imun. De asemenea, pot reacționa *in vitro* cu imunoserurile specifice obținute prin imunizare. Molecula imunogenă care servește ca suport haptenei se numește moleculă purtătoare (*carrier*). *In vitro*, haptena necuplată cu molecula purtătoare reacționează cu Ac specific, fără a putea determina o reacție de precipitare ; formarea complexelor anticorp — haptenă este demonstrată de incapacitatea Ag complet (purtător—haptenă) de a determina o reacție de precipitare cînd este pus în contact cu imunoserul specific, dacă acesta a fost pus, în prealabil, în contact cu haptena izolată ; haptena izolată a blocat reacția de precipitare dintre imunoser și Ag complet.

Din punctul de vedere al specificității reacției imune există o deosebire fundamentală între haptenă și molecula purtătoare :

— haptena este epitopul recunoscut de receptorii pentru Ag ai CAR din seria B, iar specificitatea răspunsului imun efector (Ig) este cea a haptenei ;

— molecula purtătoare este recunoscută de limfocitele T helper și reacția imună are loc numai în măsura în care receptorii acestor celule recunosc Ag și sînt activate. Trebuie însă subliniat că nici limfocitele T nu recunosc întreaga moleculă purtătoare, ci tot o arie moleculară limitată, un determinant antigenic, desigur diferit de cel care este recunoscut de limfocitele B și induce specificitatea răspunsului imun. Cooperarea dintre celulele T și B este un element important pentru producerea de factori proliferativi (limfokine eliberate de limfocitele T) pentru celulele B în imediata lor vecinătate (Schimpl, 1983) (fig. 20.17).

În cazul Ag naturale, diferențierea haptenă — purtător se realizează cu dificultate. Grupările determinante imunogene ale moleculei purtătoare se diferențiază greu de epitopul inductor de specialitate — antiIg și, adeseori, aceeași zonă moleculară, în condiții diferite de imunizare, poate avea rolul de grupare imunogenă purtător sau de determinant antigenic haptenic. Acest fapt a permis ca gruparea chimică care determină specificitatea răspunsului imun să fie numită „imunodominantă".

Pentru majoritatea Ag, elaborarea răspunsului imun de tip Ig necesită realizarea cooperării dintre limfocitele T și B și o dublă recunoaștere a doi determinanți antigenici diferit structurați. Acestea au fost denumite *antigene timodependente*. Un număr restrîns de Ag nu necesită participarea celulelor T și nici cooperarea celulelor T — B pentru elaborarea răspunsului imun umoral. Este vorba de compuși macromoleculari, cu numeroase grupări determinante repetitive (de ex., polivinil-pirolidonul, flagelina polimerizată, polizaharidele din capsula pneumococului, polipeptizii formați din d-aminoacizi etc.), care au primit denumirea de *antigene timoindependente* ; în general, acestea determină, pe de o parte, răspunsuri imune de slabă intensitate, de tip IgM, și, pe de altă parte, activare policlonală, adică maturizarea funcțională a mai multor clone celulare diferite, constituite din limfocite B nesensibilizate. Administrate în doze mari, antigenele timoindependente pot funcționa ca mitogene convenționale pentru limfocitele B, inducînd activarea și diviziunea lor.

Molecula de Ag poate avea un număr variabil de determinanți identici sau diferiți : în modele experimentale adecvate, s-a arătat că, dacă un epitop este combinat cu un ligand (Ig), atunci restul moleculei este

purtător. De aici, concluzia : noţiunile de epitop şi de purtător trebuie privite funcţional-operaţional, nu structural.

Numărul total de determinanţi constituie valenţa Ag, parametru important pentru desfăşurarea reacţiei dintre Ag şi Ac. În cazul în care determinanţii sînt diferiţi, nu toţi au aceeaşi valoare biologică ; au şansa de a determina specificitatea răspunsului imun acei determinanţi situaţi superficial, în colţurile macromoleculei, cu o structură rigidă. Determinanţii situaţi profund (*hidden antigens*) (fig. 20.6) nu sînt recunoscuţi decît în cazul în care, consecutiv unei remanieri a configuraţiei moleculare, tranziţie alosterică, clivaj enzimatic etc., ei capătă o poziţie superficială.

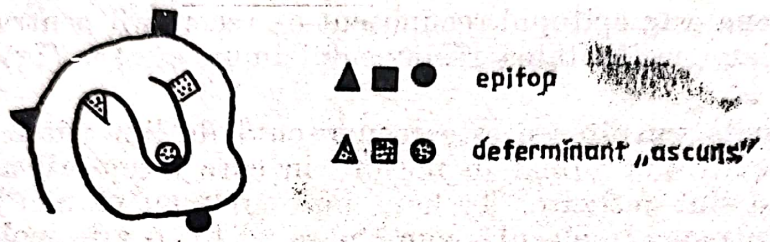


Fig. 20.6. — Grupări determinante uşor evidenţiabile (epitopi) şi epitopi ascunşi (*hidden antigens*). SI este stimulat de către antigene (de către epitopi). În cursul prelucrării şi procesării antigenice în APC este posibil ca anumite structuri „interne", ascunse, să devină, la rîndul lor, epitopi. Astfel că, şi prin prelucrarea diferită în APC, la acelaşi antigen, diferite organisme vor răspunde diferit.

În cazul proteinelor, grupările determinante pot fi secvenţiale (specificitatea de reacţie depinde de secvenţa aminoacizilor) sau conformaţionale (specificitatea de reacţie depinde de configuraţia spaţială particulară pe care o ia secvenţa de aminoacizi determinantă în condiţiile integrării în moleculă). În general, determinanţii de tip conformaţional sînt importanţi pentru răspunsul imun „umoral", care necesită epitopi rigizi, bine stabilizaţi. Grupările determinante care prezintă o anumită labilitate moleculară reacţionează cu limfocitele T, dar induc foarte dificil un răspuns imun umoral, datorită faptului că nu reacţionează cu limfocitul B.

Specificitatea reacţiei imune este foarte mare. SI poate discrimina, prin intermediul Ig, structuri moleculare foarte variate. Dat fiind că sistemul de recunoaştere imună este un sistem de discriminare de configuraţii sterice, de structuri spaţiale şi, probabil, de configuraţii electrostatice, nu trebuie să surprindă faptul că SI este capabil să deosebească atît de strict izomerii de poziţie (cis/trans sau alfa/beta). În realitate, acurateţea de discriminare este considerabil redusă în cazurile în care substanţe de compoziţie chimică neidentică prezintă configuraţii spaţiale şi electronice asemănătoare.

2. PRELUAREA ŞI PROCESAREA ANTIGENULUI DE CĂTRE CELULE PREZENTATOARE DE ANTIGEN

Această etapă este de o mare complexitate şi este caracteristică unui număr mare de celule din organism (din cele mai diferite ţesuturi). Iniţial, se credea că în această etapă funcţionează un număr redus de celule ; ulte-

rior s-a demonstrat că numărul lor este mai mare, datorită cercetărilor efectuate în domeniul procesării și prezentării Ag. Caracteristica de bază a acestor celule este cea de fagocitare și de contact intim cu mediul intern.

Cele mai multe celule prezentatoare de Ag(APC) se găsesc la nivelul epiteliilor. Ele sînt celule fixe. Din punct de vedere funcțional, cele mai importante sînt celulele aflate de-a lungul tractului digestiv și bronșic, epiteliului cutanat, adică celulele care vin primele în contact direct cu Ag (Miller, 1982; Bockman, 1983); regiunile anatomice amintite sînt cele mai frecvente căi de pătrundere a unui Ag nonself în organism și cele mai importante pentru prezentarea acestora.

Alte celule APC sînt celulele epiteliale timice și din măduva osoasă (Comșa, 1982; Chervenak, 1985). Acestea au rol în prezentarea, într-un microenvironment adecvat, a unor Ag self, prezentare ce se face celulelor timice (limfocite T) și celulelor sintetizatoare de Ig (limfocite B).

Amintim că, în general, macrofagul joacă un rol relativ mic în prezentarea antigenică, dar ușurința cu care a fost cultivat *in vitro* a făcut ca imaginea asupra lui să fie identificată cu cea de APC. În realitate, în acest amalgam neomogen de celule (macrofage), numai o proporție, nu foarte mare, constituie APC (s-au citat 10—70% celule cu funcția de APC din populația de macrofage circulantă) (Paul, 1983).

În funcția de prezentare a Ag este implicat și limfocitul B, care, în cazul Ag mici (pot fi legate numai de Ig), le prezintă, direct sau după procesare, unei celule T. Procesul este important pentru două motive:

— celula B este prezentatoare de Ag și, în același timp, are capacitatea de a deveni efector, după ce se activează celula T (fig. 20.17);

— activitatea de APC, identică cu a MØ (adică și de procesare intracitoplasmatică), precum și cea de prezentare în contextul MHC II, sugerează, odată mai mult, că preluarea oricărui Ag, inclusiv de către celule MØ nespecifice, trebuie să se facă specific, prin RAg (Lanzavecchia, 1985).

Faptul că în anumite modele experimentale atît macrofagul, cît și celula B pot fi și celule ce acționează în etapa I, de prezentare a Ag, dar și în etapa III a funcționalității SI, nespecific, respectiv specific, duce la concluzia că, în cadrul fluxului informațional antigenic, activitatea unei celule sau molecule trebuie încadrată operațional.

Procesul de prelucrare și de procesare este absolut necesar pentru prezentarea eficientă a Ag și se desfășoară, în general, în patru faze: legarea Ag de membrana APC; capișonarea Ag prin procesul de „capping"; preluarea Ag, de fapt a complexului antigen—receptor și procesarea Ag în structurile fagocitare ale APC.

La acestea, sau concomitent cu ele, se adaugă și eliberarea de mediatori chimici, numiți *monokine*, proces important în activarea „nespecifică" a etapelor următoare. Precizăm că eliberarea de monokine poate continua și în etapa efectoare a răspunsului imun, cînd are loc finalizarea reacției, respectiv distrugerea completă a Ag procesate (Nathan, 1980; Schaffner, 1982).

Procesul de legare a antigenului de membrana celulei APC se poate face prin intermediul unor „opsonine naturale" sau al unor receptori pentru componenta 3b a complementului. Încă nu este precizat dacă această le-

gare este specifică (dacă există receptori specifici pentru un anumit tip conformațional de Ag) sau nespecifică (dacă toate tipurile de APC, respectiv macrofage, au capacitatea de a prezenta toate tipurile de Ag); ultima posibilitate este puțin probabilă. Presupunerea că *in vivo*, modalitatea de legare a Ag de macrofag este specifică este argumentată de cîteva date experimentale :

— opsoninele „naturale" sînt Ig care leagă Ag strict specific ;

— macrofagele conțin pe suprafața lor numeroase tipuri de Ig legate cu Fc de RFc ;

— în organism nu există Ig libere, ele fiind legate de altele prin relații idiotip—antiidiotip ;

— de cele mai multe ori, Ag, prin epitopul său, se substituie unei molecule antiidiotipice.

Procesul de legare se realizează fără consum energetic.

Procesul de „capping" este identic cu cel de la nivelul celulelor B. El constă din deplasarea complexului receptor—antigen la o extremitate a celulei (pentru celulele mobile) ; procesul este mai general și caracteristic oricărui ligand (Bretscher, 1984). De exemplu, legarea insulinei de receptorul insulinic este urmată de procesul de capping al complexului insulină—receptor și apoi de activarea altor procese membranare și intracelulare.

Procesul de capping este consumator de energie și este dependent de funcționalitatea normală a structurilor actinomiozinice ale microfibrilelor la nivelul membranar.

Preluarea antigenului, care se produce tot membranar, este un proces asemănător cu toate procesele de internalizare a complexelor ligand—receptor. Se realizează prin modificarea curburii membranei plasmatice la nivelul locului de legare antigenică, unde se formează o structură asemănătoare cu o „rozetă" (fig. 20.7). Aceasta conține complexul antigen—receptor. Procesul pare a fi dependent de eliberarea, din membrana celulară, a unui acid gras din poziția a doua a lecitinei sau fosfolipidului membranar (prin reacția enzimei fosfolipaza A_2 — PLA_2). Pe lîngă pătrunderea rozetei în celulă se determină și eliberarea de derivați din acidul arahidonic, prostaglandine (PG) și leucotriene (LT)*, elemente moleculare cu rol important atît în activarea intracitoplasmatică, cît și în activarea altor celule din proximitate (Lucy, 1975 ; Pereţianu, 1983b).

Procesarea antigenului este un fenomen clasic de fagocitoză limitată, adică de degradare incompletă a Ag (de exemplu, la nivelul macrofagului ganglionar sau al splinei). Are loc în lizozomii APC, duce la formarea fagolizozomului, iar sub acțiunea enzimelor proteolitice produce scindarea Ag.

Aceste procese sînt dependente de activarea guanilatciclazei și de formarea mesagerului secund, ciclicguanozin—monofosfatul (cGMP) (Pereţianu, 1983 b).

Eliberarea de monokine este un proces care pare a fi dependent de cAMP. El se produce prin degranularea vacuolelor deja existente în macrofage. Datorită marii neomogenități morfologice și funcționale a macrofa-

* PG și LT au fost denumite și hormoni tisulari.

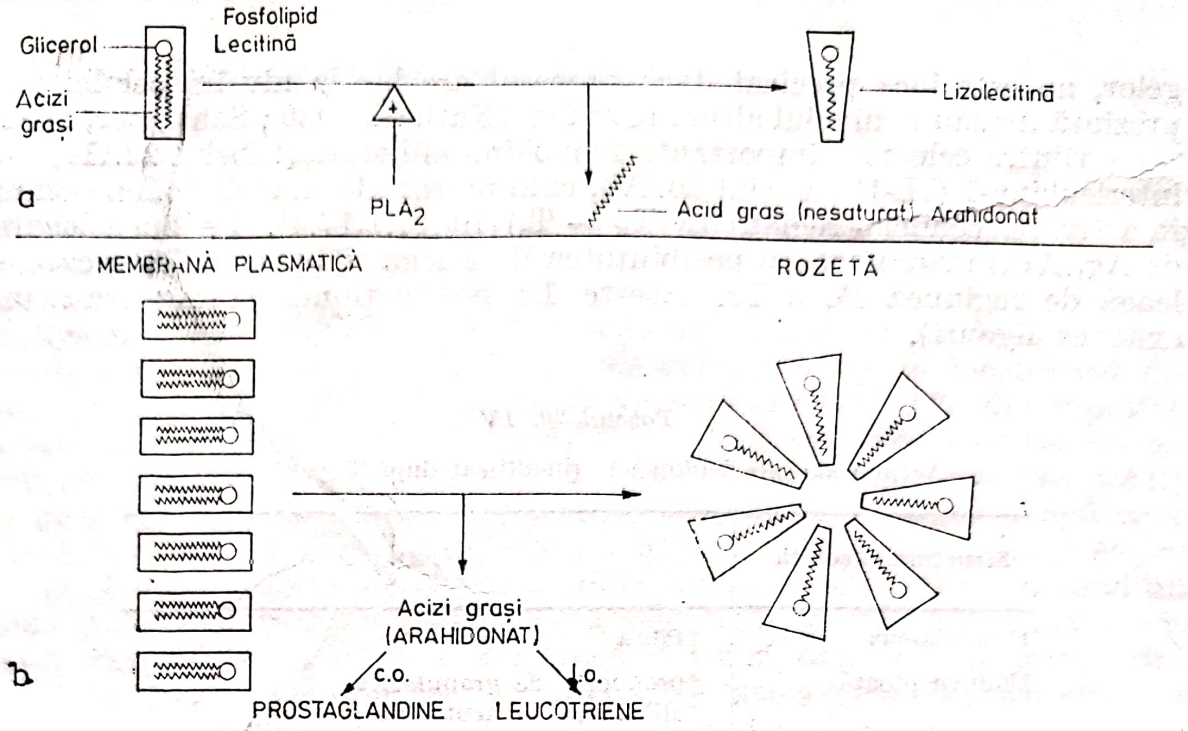


Fig. 20.7. — Rozetarea membranei pentru obținerea de vezicule ce conțin ligand — receptor. În acest proces este implicată fosfolipaza A_2 (PLA_2), care favorizează desprinderea, de pe lipidele membranare, a unui acid gras (arahidonic) ce permite schimbarea curburii membranei. Calea ciclooxigenazei (c.o.) va duce la prostaglandine, iar cea a lipooxigenazei (l.o), la leucotriene, mediatori importanți ai altor reacții celulare.

Tabelul 20. III

Produșii de secreție ai monocitelor și macrofagelor (modificat după Nathan, 1980)

1. Enzime:
   lizozim
   proteaze neutre
   activatorul plasminogenului
   colagenază
   elastază
   angiotensin-convertază
   hidrolaze acide
   proteaze
   lipaze
   ribonucleaze
   fosfataze
   glicozidaze
   sulfataze
   arginază
2. Complement:
   C 1, 2, 3, 4, 5
   factorii B, D
   properdină
   inactivatorul C3b
   beta-1-H
3. Inhibitori enzimatici:
   inhibitori de plasmină
   alfa-2-macroglobulină
4. Proteine de legare:
   transferină
   transcobalamina II
   fibronectină
5. Nucleozide și metaboliți:
   timidină
   uracil
   acid uric
6. Pirogeni:
   IL-1
7. Radicali liberi derivați din oxigen
8. Lipide (bovine):
   metaboliți de arahidonat
   prostaglandina E2,
   6-beta-F-1-alfa
   tromboxan
   leucotriene, SRSA
   HETE
   factori de activare a trombocitelor
9. Factor chemotactic pentru neutrofile
10. Factori reglatori și de sinteză proteică în alte celule:
    hepatocit: amiloid A seric
    hepatoglobină
    celule sinoviale: colagenază
11. Factori activind replicarea:
    LAF (IL-2)
    CSF
    precursori eritroizi
    fibroblaști
12. Factori inhibitori ai replicării:
    limfocitare
    celulare tumorale (*tumor necrosis factor* α)
    (Müller, 1987)
    virale (interferon)
    bacteriene

gelor, nu este încă precizat dacă procesul are loc la nivelul celulei care prezintă Ag sau la nivelul altui macrofag (Nathan, 1980 ; Schaffner, 1982).

Dintre cele mai importante monokine eliberate (tabelul 20.III) este interleukina-1 (IL-1) (tabelul 20.IV), care reprezintă un al doilea semnal în activarea celulelor reglatoare (T_H — T_S) (fig.17.1,17.4). Pe lîngă legarea de Ag, APC macrofage au posibilitatea de a lega și Ig, prin RFc, care se leagă de regiunea Fc a Ig. Aceste Ig pot acționa ca Ag (sau mai exact ca liganzi).

Tabelul 20. IV

Acțiuni ale interleukinei-1 (modificat după Tayek, 1984)

Structura afectată	Efectul
Hipotalamus	↑febră
Măduvă osoasă	↑producția de granulocite ↑eliberarea de neutrofile
Granulocite	↑eliberarea de lizozim ↑capacitatea bactericidă dependentă de oxigen ↑eliberarea de lactoferină
Limfocitul T	↑blastogeneza la mitogeni ↑activarea ↑eliberarea de interleukină-2
Limfocitul B	↑eliberarea de imunoglobuline
Macrofage	↑factorul stimulator al coloniilor
Țesut conjunctiv	↑distrugerea de proteine ↑eliberarea de aminoacizi
Fibroblast	↑proliferarea colagenă
Mușchi	↑distrugerea de proteine ↑eliberarea de aminoacizi
Ficat	↑captarea de aminoacizi ↑globulinele de fază acută ↑sinteza de proteine nesecretorii ↑proteinele hepatice ↑acumularea de fier
Ser	↓fierul ↓zincul ↓corpii cetonici ↑glicemia ↑cuprul

Se pare că prelucrarea fragmentelor Fc ale Ig este un proces important pentru reactivitatea SI, deoarece aceste fragmente au un rol major în stimularea proliferării celulelor B. Acest proces, deși incomplet cunoscut și încadrat în funcționalitatea SI, este în legătură cu mecanismele de reglare a intensității formării de Ig și, împreună cu complexele imune, în stimularea efectorilor imuni (Morgan, 1981) (vezi și cap. 21, Reglarea funcționalității sistemului imun).

3. PREZENTAREA ANTIGENULUI

Prezentarea Ag este un proces tot membranar. Părți din Ag procesat în fagozomii APC sînt reexpuse pe membrana care, în prima fază, le-a preluat integral. S-a dovedit, de exemplu, că, în cazul hemocianinei, 90 % din Ag este degradat, iar 10 % se refixează pe membrana celulară; fixarea pe membrana macrofagului realizează o concentrare mare de determinanți antigenici într-o zonă spațială de dimensiuni reduse. Studii de microscopie electronică arată că pe membrana macrofagului Ag se localizează discontinuu, pe arii distincte, care nu depășesc, cumulate, 1 % din suprafața acesteia. Fixarea și concentrarea Ag într-o zonă spațială restrînsă creează condiții optime de „prezentare" a acestuia celulelor Ag reactive (CAR); se pare că, pentru declanșarea răspunsului imun, este necesară realizarea, de către macrofag, a unei anumite densități a receptorilor celulari cuplați cu Ag, dar declanșarea răspunsului imun nu se poate realiza în condițiile unei distribuții omogene disperse a Ag (vezi și fig. 20.2). Deci, rolul macrofagului în declanșarea răspunsului imun pare a fi, în primul rînd, cel de a concentra și prezenta Ag către CAR într-o formă biologic eficientă.

Cîteva date experimentale pot completa aceste concluzii:

— este demonstrată importanța majoră a prezenței APC în declanșarea de către Ag timodependente a tuturor tipurilor de răspuns imun (primare sau secundare, mediate umoral sau celular);

— dintre toate tipurile de reacții imune declanșate de Ag timoindependente, cel mai puțin sensibile la prezența macrofagului pare a fi răspunsul imun primar, caracterizat prin elaborarea de IgM;

— în condiții foarte particulare, reacția imună se poate desfășura la un nivel cantitativ coborît și în absența macrofagului.

Studii ulterioare au dovedit că prezentarea Ag către celulele din etapele II sau III se poate face în contextul:

— unui contact intim între APC (MØ) și limfocitul T;

— prezentării concomitente pe membrana APC (MØ) a unei proteine (IL-1) asociată membranei macrofagului (Kurt-Jones, 1985). Această proteină pare a fi cel mai important element „nespecific" din categoria semnalelor proliferative pentru limfocitele reglatoare (T_H/T_S);

— prezentării Ag concomitent cu unele proteine codificate în complexul major de histocompatibilitate (fig. 20.8). În acest context, prezentarea se poate face tuturor celulelor implicate în funcționalitatea răspunsului imun (T_H, T_S, T_C, T_D, T_{CS}, T_A, B).

MHC uman se găsește pe cromozomul 6, cuprinde 3cM, 6 000 Kbp de DNA și codifică trei grupe de glicoproteine amintite ce conțin, fiecare, cîte un domeniu citoplasmatic și transmembranar (Steinmetz, 1983) (fig. 20.8 și 22.1); fiecare grup are funcții independente, distincte (Goetze, 1981 a; Krensky, 1983; Morling, 1983; Steinmetz, 1983; 2ème forum, 1984) (tabelul 20. V):

— Proteine de clasa I, care formează sistemele clasice de transplantare, numite și HLA (*human leukocyte antigens*) A,B, C. La nivel membranar, molecula de glicoproteine este legată necovalent de o altă moleculă, codificată în afara MHC, mai mică, beta-2-microglobulina, cu g.m.

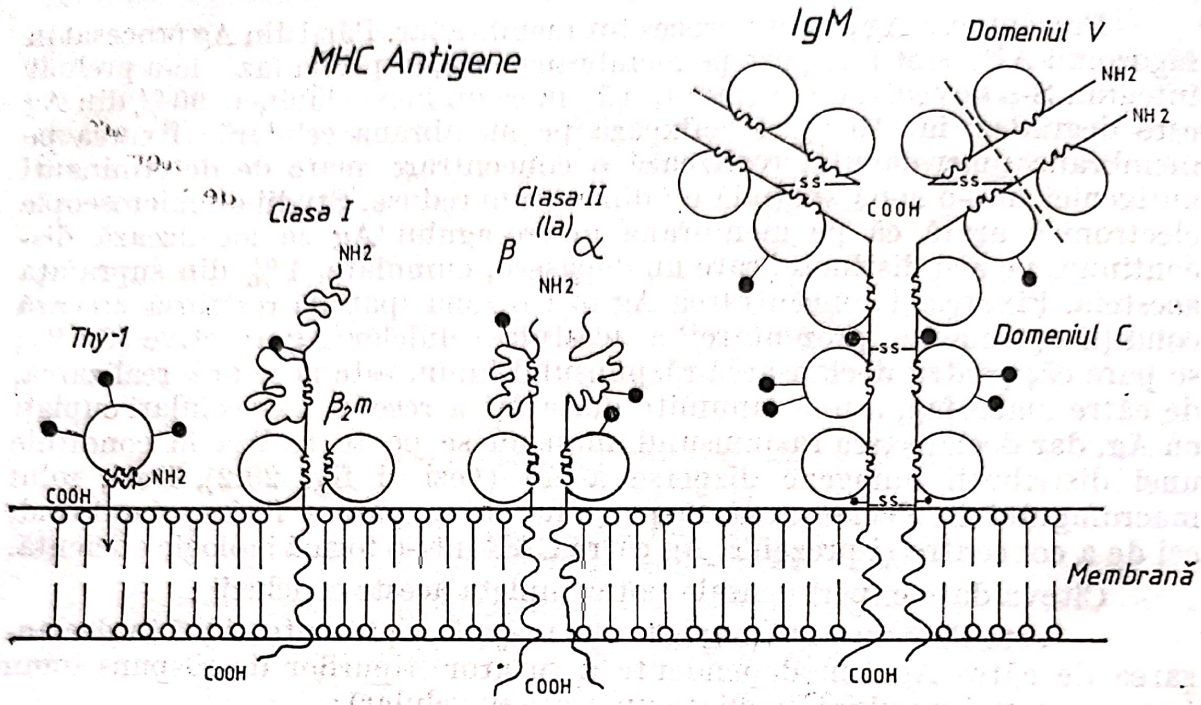


Fig. 20.8. — Structura glicoproteinelor de clasele I şi II codificate în MHC. Ele fac parte din categoria moleculelor cu structură imunoglobulinică (*imunoglobulin-related*) de pe suprafaţa celulară.
S — S = o dublă legătură disulfidică. Antigenul Thy-1 a fost izolat pe celulele T în cursul diferenţierii în timus. Punctele negre reprezintă structuri glucidice. α, β = lanţurile unei glicoproteine MHC de clasa II. β_2m = beta-2-microglobulină.

Tabelul 20.V

Sistemul glicoproteinelor codificate în MHC

Caracteristica	Clasa I	Clasa II	Clasa III
Denumire	molecule H	molecule Ia	activatori C3
Locus (şoarece/om)	K, D, L/A, B, C	A, L/D, DR	S(=C4)/C4,C2,FB
Nr. de alele	>100	>20	⩾2
Nr. de specificităţi	>100	>50	2
Distribuţie tisulară	toate celulele	limfocite B macrofage (MØ)	ser
Biochimie lanţuri	2	2	3
G.m. (daltoni)	45 000+11 500 (β_2 microglobulină)	α : 32 000 β : 28 000	α ; 95 000 β : 78 000 γ : 33·000
Rol fiziologic	Ag ţintă pentru alo-anticorpi şi celule T_C	stimularea antigenică a reacţiei imune alogene (MLR) a celulelor T_H in interacţiuni : T—T, T—MØ, T—B	activarea enzimelor litice, opsonizării, anafilaxiei, chemotaxiei, neutrofilelor

aproximativ de 12 000 daltoni. Proteinele de clasa I sînt exprimate pe membrana tuturor celulelor organismului.

— Proteine de clasa II, numite și Ia, care determină modalitatea de răspuns imun la Ag (vezi și ,,Imunogenitatea'' p. 129), adică prezența unui tip *responder* sau *nonresponder* pentru un anumit Ag. Aceste proteine sînt, în mod obișnuit, prezentate limfocitului T (T_H și T_S) (Walden, 1985) de către macrofag. Ele sînt codificate în HLA-D sau DR (*D related*, legat de D) și sînt formate din două lanțuri de glicoproteine legate noncovalent : un lanț greu, alfa (*heavy*), de ~ 34 000 daltoni, și unul ușor, beta (*light*), de ~ 29 000 daltoni. Proteinele de clasa II sînt exprimate numai pe anumite celule, a căror funcție este cea de transmitere de informații către celulele reglatoare. Ele par a avea un rol important în prezentarea Ag self. Ne referim la epiteliile tubului digestiv, cutanat, timic, măduvă osoasă, capilarelor sinusoide hepatice și macrofagului.

În studiul HLA-D/DR s-a pornit de la cercetările pe șoareci ale genelor *Ir* ; studiul are importanță în controlul unui anumit tip de răspuns imun la un Ag cunoscut. Controlul acestei reacții va permite izolarea și tratarea unor tulburări de imunitate, în special de reglaj de tip ,,autoimun'' Și pentru această zonă s-au descris cîteva regiuni distincte : DP, DQ, DR, a căror semnificație nu este încă precizată.

— Proteinele de clasa III, care aparțin complementului, sînt de fapt codificatoare pentru componentele C2, FB, C4a, C4b (Carroll, 1984).

Etapa de prezentare a Ag spre fazele ulterioare ale reactivității SI poate să lipsească (aparent?) pentru diferite grupe de celule (vezi și p. 50). Astfel, se pare că celulele NK și unele macrofage distrug toată informația antigenică, distrug celule tumorale, celule infestate cu diferiți agenți patogeni etc. Se poate considera că, în această etapă, aceste celule acționează efector. Pentru înțelegerea operațională a reactivității SI și pe baza unor cercetări recente (Warren, 1984; Yanagi, 1985) subiectul va fi tratat în etapa III a reactivității SI.

B. ETAPA CENTRALĂ, INTEGRATIVĂ (ETAPA II)

Etapa a doua în funcționalitatea SI începe imediat după prezentarea Ag de către APC. La nivelul ei ,,se decid'' tipul și cantitatea în care vor fi sau nu elaborați efectorii imuni (din etapa III). În cadrul etapei II acționează raportul funcțional dintre activitățile helper și supresor, adică dintre cele două clone în balanță : T_H și T_S (fig. 20.9) ; ultimele limitează activitatea efectorilor și chiar pe cea a celulelor ajutătoare, mai ales atunci cînd ea este îndreptată spre Ag self (din punctul de vedere al cantității efectorilor, intensitatea reacțiilor spre self este limitată) ; celulele helper par a fi orientate nu atît către Ag self (care stimulează propriile celule imune), cît mai ales către Ag nonself.

Pe linia helper au mai fost descrise :

— celule cu rol de amplificare a sintezei de efectori imunoglobulinici ;

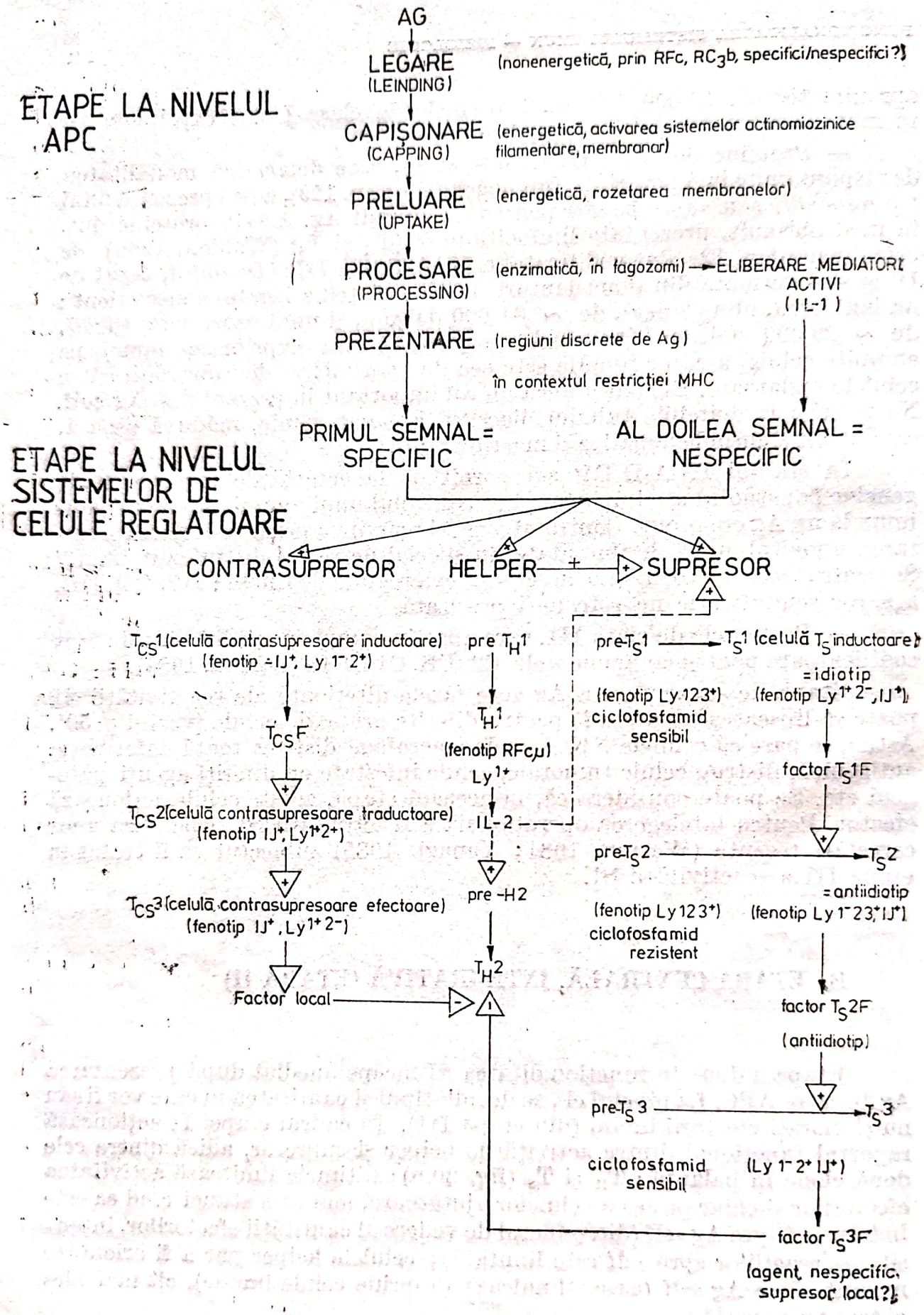


Fig. 20,9. — Sisteme de celule limfocitare reglatoare și modul lor de activare.

Scanned with OKEN Scanner

— celule cu rol de contrasupresie, care inhibă local celulele supresoare (în special la nivelul tractului digestiv și bronșic).

Din punct de vedere cronologic, evenimentele ce se petrec în această etapă pot fi sistematizate în trei subetape :

1. RECEPȚIONAREA INFORMAȚIEI ANTIGENICE TRANSMISĂ DE LA APC LA CELULELE REGLATOARE

Această subetapă, esențială pentru activitatea limfocitelor T reglatoare, este de recunoaștere a semnalelor de inițiere, a modificărilor în sensul activizării celulare. Există două categorii de semnale pentru celulele T reglatoare (cu referință în special la celulele T_H) :

Semnalul specific este reprezentat de Ag procesat de către APC, care este prezentat alături de glicoproteinele codificate în HLA D/DR, ce aparțin clasei II de proteine MHC. Ag este prezentat la locul de contact dintre APC și limfocitul T printr-un proces denumit *cell-to-cell contact* (Rosenthal, 1980), contact absolut necesar pentru activitatea ulterioară a celulei T.

În contextul unui Ag *carrier*-haptenă (care formează un Ag complet) limfocitele T helper sînt activate de un determinant antigenic situat pe porțiunea purtătoare a Ag complet. Trebuie subliniat faptul că aria de structuri epitopice pe care le poate recunoaște limfocitul T este semnificativ mai redusă decît repertoriul variat ce poate fi discriminat de receptorii imunoglobulinici ai limfocitelor B. În genere, limfocitul T nu poate recunoaște determinanții polizaharidici și nici haptenele și, de aceea, răspunsurile imune cu mediere celulară de cele mai multe ori poartă specificitatea *carrier*-ului (vezi și p. 132).

Modalitatea de prezentare și de recepționare a informației antigenice a suscitat discuții referitoare la rolul pe care-l joacă în aceste procese sistemul MHC. Dacă Ag procesat de către APC este pus în contact cu anumite celule T de altă origine, atunci, prin restricția care există (celulele T nu recunosc MHC, deși au receptorii adecvați pentru Ag), nu se produce activarea limfocitară. Asupra modului în care complexul antigen—glicoproteine codificate în MHC se găsește ordonat pe membrana macrofagului, precum și asupra modului în care acest ansamblu molecular va fi recunoscut de limfocitul reglator s-au formulat două ipoteze :

— celula T conține un receptor pentru Ag, dar acesta nu recunoaște decît Ag ce modifică MHC, adică modifică selful. Este vorba de *teoria selfului alterat*, care a avut ca punct de plecare imposibilitatea de a se pune în evidență doi receptori : receptorul pentru Ag și receptorul pentru MHC ;

— teoria *recunoașterii duale* (fig. 20.10) consideră că există doi receptori pentru fiecare dintre proteinele prezentate, atît pentru Ag, cît și pentru MHC (Cohen, 1984b). Această teorie are cei mai mulți adepți, mai ales de cînd a fost pusă în evidență structura membranară care reprezintă receptorul Ag al limfocitului T.

Receptorul pentru antigen al limfocitului T este format dintr-un complex molecular care cuprinde cinci molecule proteice de 52 000, 40 000,

Scanned with OKEN Scanner

25 000, 20 000 şi 20 000 daltoni (vezi fig. 17.3) (Acuto, 1985). Primele două molecule formează complexul Ti, iar următoarele trei, complexul T3.

Complexul T3, observabil la nivelul tuturor celulelor T (reglatoare şi efectoare, vezi p. 35), este invariabil pentru diferite clone. El este glicolizat numai în porţiunea de 25 000 daltoni şi se pare că are rol de efector pentru receptor, în acelaşi mod în care regiunea Fc are pentru Ig. Tot la nivelul complexului T3 s-ar găsi şi canalele pentru Ca^{++}, cation esenţial pentru activarea celulară.

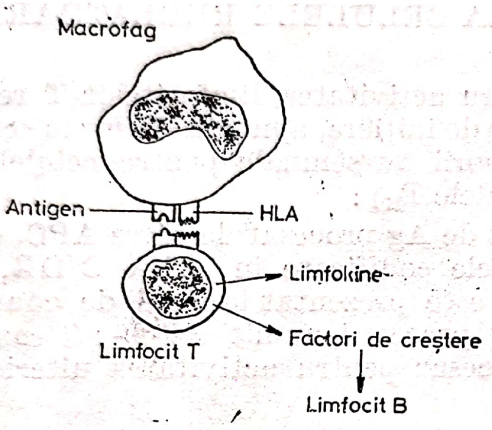


Fig. 20.10. — Teoria recunoaşterii duale. APC (MØ) prezintă celulelor T (helper) regiuni din Ag procesat anterior în fagozomii săi, alături de care prezintă proteine glicozilate din clasa II MHC (HLA D/DR). Celula T recunoaşte cele două molecule : Ag este recunoscut (legat) de receptorul pentru Ag (RAg), iar MHC II, de receptori specifici. Numai prezentarea concomitentă a celor două molecule „alipite" furnizează limfocitului T primul semnal în activare. Al doilea semnal, care este nespecific, vine de la IL-1 (proteină secretată de MØ) după procesarea Ag. Odată activate, celulele T eliberează factori de proliferare şi diferenţiere pentru celulele B, secretante de Ig, ca şi pentru celulele T citotoxice.

Complexul Ti este, în realitate, receptorul, adică conţine regiunile care leagă Ag (ligandul) (fig. 20.11). El este un heterodimer, care diferă de la o clonă T la alta, ceea ce îi conferă calitatea de a lega diferiţi liganzi Ag. Între molecule există o dublă legătură SS. Complexul Ti este format din domenii asemănătoare cu cele ale Ig : domeniul constant (C) şi cel variabil (V), în ambele porţiuni ale heterodimerului, atît în alfa, cît şi în beta (Allison, 1985). Se ştie că cromozomul 7 codifică regiunea beta, iar cromozomul 14, regiunea alfa (Dembić, 1985). Lanţul alfa este acid, iar cel beta este bazic (Samelson, 1985).

Complexul Ti—T3 este responsabil pentru recunoaşterea dual㠹 a Ag şi a proteinelor MHC. Funcţional, el depinde şi de alte proteine membranare, denumite structuri auxiliare. Dintre acestea, cele mai importante par a fi T4*, de 62 000 daltoni, şi T8*, de 76 000 daltoni. Ele se constituie ca nişte elemente de stabilizare ce favorizează contactul intracelular direct ; T8 pare a fi necesară funcţiei citolitice.

Receptorul pentru antigen al limfocitelor T este similar structurat pentru limfocitele T_H şi T_C ; este posibil ca lanţul beta să fie chiar identic. Dacă şi structura lanţului alfa ar fi identică, atunci ar fi greu de explicat stricta restrictivitate referitoare la glicoproteinele de clasa I (caracteristice limfocitului T_C) şi MHC de clasa II (caracteristică limfocitului T_H) (Rupp, 1985). Asemănarea structurală dintre receptorul pentru antigen al limfocitului T cu cel al limfocitului B (Ig de membrană) este extinsă şi la un anume

* Proteinele T3, T4 şi T8 au fost notate astfel după markerii de membrană folosiţi de către kiturile produse de firma ORTHO, markeri care sînt prezentaţi în tabelul 18.III.

grad de asemănare funcțională : celulele inactive, *resting*, prezintă mulți receptori pentru Ag, complexe atît Ti—T3, cît și T4—T8, în timp ce celulele active prezintă puține complexe Ti — T3 ; celulele plasmocitare își pierd receptorii imunoglobulinici (vezi și p. 161).

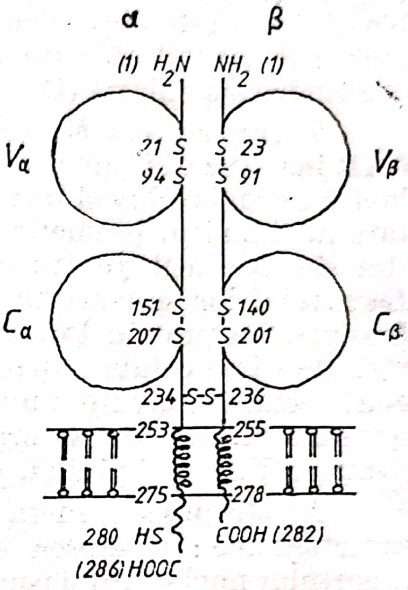


Fig. 20.11. — Structura receptorului pentru Ag al unei celule limfocitare T (citotoxice) (complexul Ti).
Fiecare moleculă este formată din două lanțuri de aminoacizi, α și β, inegale, formînd astfel un heterodimer care prezintă la capătul N terminal o structură variabilă, iar la capătul C terminal o structură constantă, asemănător cu lanțurile și domeniile imunoglobulinelor. Fiecare lanț conține două legături —S—S—, iar între lanțuri se găsește o altă grupare —S—S—, care stabilizează legăturile dintre lanțuri. Fiecare lanț este legat de membrană și prezintă în citoplasmă (citoscheleton) un scurt lanț de aminoacizi, care este bogat în reziduuri cationice. Lanțul α conține intracitoplasmatic o grupare SH—(aminoacidul Cys), care interacționează dinamic cu o proteină membranară sau citoplasmatică, ce pare a fi importantă în funcția de efector a celulei T. Această structură pare a fi complexul T3. Lanțurile α și β sînt glicozilate, dar sediul exact al glicozilării nu este cunoscut : β este glicozilat în patru locuri prin N—, iar α, posibil, în două locuri prin O— (Ser și Thr). Similaritatea cu Ig apare și în acest domeniu : RAg este Ti cu rol de ligand (paratopul), în timp ce T3 este Fc (regiunea efectoare). Structurile V/C sînt codificate de gene diferite.

Se afirmă (Robertson, 1986) că aproximativ 3—8% din limfocitele din sîngele periferic exprimă molecula T3 fără a exprima concomitent și receptorul Ti, sugerînd că aceste limfocite se pot găsi într-o etapă particulară de activitate (vezi mai sus) sau că la nivelul lor molecula T3 este coexprimată cu un alt receptor. Se știe că în ontogenie (vezi p. 98), receptorul pentru antigen este format dintr-un lanț gamma/alfa, apoi beta/alfa și că receptorul pentru antigen al limfocitului T_S nu este încă exact cunoscut. Izolarea unor limfocite T fără un aparent receptor Ti („clasic"), dar cu o moleculă T3, care indică o activitate matură a limfocitului, sugerează că în aceste limfocite receptorul pentru antigen este structurat din lanțurile gamma și (un alt lanț, neizolat încă) delta. Acest receptor (gamma/delta) ar putea fi receptorul pentru Ag al limfocitului T_S? (Robertson, 1986).

Semnalul nespecific în activitatea limfocitelor T (mai ales a celor helper) este interleukina-1 (IL-1) secretată de macrofage ; și pentru IL-1 există receptori specifici, care apar însă numai după ce s-a produs legarea Ag de celula limfocitară.

2. CREȘTEREA SINTEZEI DE DNA ȘI PROLIFERAREA CLONALĂ

Transmiterea informației antigenice celulelor reglatoare este urmată de un amplu proces de activare a clonei limfocitare implicate (specifice). Aparent, procesul de activare propriu-zis nu se declanșează decît după ce

prin proliferare, s-a realizat o cantitate mare de celule de același tip, reactive față de Ag specific; proliferarea după activare prin Ag este valabilă pentru toate tipurile de celule limfocitare (atît cele reglatoare, cît și cele efectoare, B și T citotoxice). Ea este denumită impropriu transformare blastică * și este dependentă de stimularea GC și a cGMP (vezi fig. 20.41), mesageri secundari, care activează procesele proliferative prin activarea ornitindecarboxilazei (ODC) și formare de spermină și spermidină.

Transformarea blastică. Ulterior declanșării procesului de activare, CAR inactive din punct de vedere mitotic (cu un nivel de activitate metabolică apropiat de cel bazal) se transformă în celule cu o puternică activitate metabolică, premergătoare unei intense activități mitotice (procesele sînt similare atît pentru celulele reglatoare, cît și pentru cele efectoare). La nivelul lor se constată o creștere marcată a intensității proceselor de biosinteză a proteinelor, a RNA și DNA (evidențiabilă prin creșterea captării de către celule a ortofosfatului), o activă încorporare în macromoleculele celulei activate a unor aminoacizi (lizină și tirozină, tirozina este un puternic stimulator al proliferării), acizi nucleici și nucleotide (uridină, pentru RNA și timidină, pentru DNA).

Aceste procese metabolice se întovărășesc de modificări morfologice caracteristice: creșterea generală a dimensiunilor celulare și scăderea raportului nucleocitoplasmatic. În plus, crește volumul nucleolului, care se asociază cu scăderea densității cromatinei. Citoplasma, mult hipertrofiată, prezintă o marcată creștere a reticulului endoplasmatic și a complexelor ribozomale; celula devine intens pironinofilă. La acestea se adaugă numeroase modificări ale structurii membranare, iar celulele capătă și pierd anumiți markeri. În cele din urmă, celula rezultată din activarea limfocitului prezintă toate caracterele morfologice ale limfoblastului.

In vivo, încorporarea Ag în ganglioni este urmată de apariția celulelor blastice în zona T-dependentă a paracorticalei și ulterior (etapa III) și în zonele B-dependente, fapt care se materializează prin creșterea numărului și volumului centrilor germinativi. La circa 24 de ore după un stimul antigenic, limfa canalului toracic conține un număr crescut de elemente „blastice", care pot să ajungă pînă la 20 % din populația celulară.

Transformarea blastică comportă trecerea celulei prin mai multe faze. Ele sînt destul de fixe ca timp pentru un anumit tip celular, dar extrem de diferite pentru diversele tipuri celulare (fig. 20.12):

— G0** = faza de inactivitate proliferativă (G provine de la *gap* = gaură, spațiu mort);

— G1 = în această fază, DNA, care încă nu se replică, are posibilitatea de a deveni matrice pentru RNA; durează 10 ore, iar apariția ei arată că celula va intra în diviziune;

---

* Procesul denumit „transformare blastică" este numai o constatare morfologică de moment, vizualizată prin colorare cu hematoxilină-eozină și prin evidențierea unor mari cantități de DNA și RNA.

Procesul de proliferare nu înseamnă o reîntoarcere la stadiul de precursor, de blast, al celulei T sau B activate, celulă deja existentă în stadiul matur.

** Sînt anumite medicamente (droguri) care acționează specific în anumite faze: de exemplu, antimetaboliții și alkilanții blochează faza S, iar ciclofosfamida, BCNU și daunorubicina acționează în faza G0.

Scanned with OKEN Scanner

— S = faza de sinteză a DNA (*synthesis*), în care cantitatea de DNA se dublează; este faza cea mai lungă a ciclului de diviziune limfocitară; durează 10 — 12 ore;

— G2 = fază de tranziție, în care nu se produce replicarea dar în care DNA poate fi matrice pentru RNA. În această fază, ca și în G1, cantitatea de DNA rămîne constantă, dar dublă; durează 2—3 ore (de reținut că există celule cu conținut dublu de DNA, care au posibilitatea de a trece direct în G2);

— M = faza de mitoză (*mitosis*), de diviziune propriu-zisă a celulei; este faza cea mai scurtă, durează 2—3 ore;

— D = faza de diferențiere ireversibilă (pentru procesul de transformare blastică această fază nu este caracteristică limfocitelor CAR; ea se produce numai în ontogenie, cînd are loc maturarea celulară, vezi p. 93).

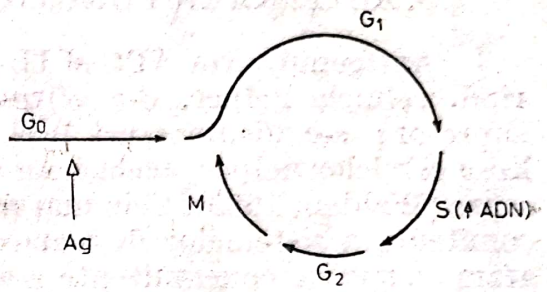


Fig. 20.12: — Ciclul vital al limfocitelor. Procesul de activare funcțională a celulelor limfocitare (T_H, T_S, T_{CS}, T_D sau B) poate fi evidențiat după ce are loc creșterea numărului de celule din clona strict reactivă la antigen. Probabil că este necesară atingerea unui prag cantitativ pentru ca procesul să fie evidențiabil (*in vitro*); este posibil ca activarea funcțională *in vivo* să se producă încă de la activarea unei singure celule virgine sau cu/de memorie. Atingerea nivelului optim cantitativ al celulelor antigen-reactive se produce prin diviziunea celulei activate, proces cunoscut ca „transformare blastică", care are loc în cîteva etape: Go = stadiul de inactivitate mitotică; G1 = celula intră în activitate premitotică în care DNA devine matrice pentru RNA; are loc sinteza de proteine (mediatori ?); S = sinteza de DNA se dublează; G2 = = DNA redevine matrice pentru RNA, producîndu-se alte sinteze proteice esențiale funcției ulterioare a limfocitului; M = mitoza propriu-zisă.

Primele faze, pînă la mitoză inclusiv, sînt dependente de creșterea cGMP, prin stimularea GC. Faza de diferențiere este dependentă de creșterea cAMP (vezi p. 90).

Un aspect important al transformării blastice este relația care se stabilește între Ag la primul contact cu SI și la al doilea sau la mai multe contacte, adică capacitatea de răspuns la activarea prin Ag în cadrul „răspunsului imun" primar și secundar.

În cazul răspunsului imun primar, transformarea blastică duce la două tipuri de celule reglatoare, cu funcționalitate diferită (fig. 19.2): celule funcțional reactive pentru linia în cauză și celule de/cu memorie, care nu posedă capacitate funcțională, dar au capacitatea de a se divide mult mai rapid la un contact ulterior cu Ag.

Pentru această dihotomizare funcțională s-au propus două mecanisme posibile:

— creșterea celulelor specific reactive precursoare, deci creșterea în mediu a frecvenței celulelor în cauză și

— diferențierea funcțională către așa-numitul *memory status*, mecanism considerat ca cel mai probabil (Bach, 1981). Este de presupus (deși pînă astăzi nu există decît puține dovezi fenotipice) că, în acest stadiu de diferențiere funcțională, celula ar trebui să posede anumiți markeri specifici pe membrană. Klaus (1982) a arătat că celulele B de/cu memorie, și

numai ele, au capacitatea de a lega specific lectinele de arahide. De reținut că stadiul de celulă de/cu memorie este identic pentru toate celulele (reglatoare și efectoare) care au capacitate de „transformare blastică" (fig. 19.5).

3. ACTIVAREA FUNCȚIONALĂ A CELULELOR REGLATOARE

Antigenul, prin APC și IL-1, are capacitatea de a activa, în primul rînd, celulele helper. S-a afirmat că acestea activează ulterior sistemul supresor; s-a demonstrat însă pe diferite modele experimentale că, în lipsa celulelor helper, același Ag are capacitatea de a activa și celule supresoare (Walden, 1985). Cele mai multe dovezi sînt în sprijinul activării concomitente a sistemelor de reglare (vezi p. 139). În plus, s-a dovedit că, în afara activării concomitente a sistemului supresor și helper, Ag activează sistemul contrasupresor, chiar înaintea sistemului helper.

În continuare, prezentăm cîteva achiziții recente necesare înțelegerii proceselor ce se petrec în cadrul funcționalității sistemului de celule reglatoare.

Linia helper

Cercetările referitoare la sistemul helper au dovedit capacitatea acestuia de a influența celulele efectoare, în special pe cele de tip B și T citotoxice (funcție helper), ca și capacitatea lor de a fi implicate în așa-numita imunitate de tip întîrziat (T_D) (Schreir, 1984); funcționalitatea sistemului helper se realizează și prin elaborarea de mediatori moleculari cu acțiuni diverse.

Elaborarea și secreția de limfokine sînt consecința activării limfocitelor helper; importanța multora dintre ele pentru activitatea efectorilor este bine stabilită (Weisbart, 1982; Drews, 1984; tabelul 20.VI). În general, este vorba de un număr de peste 50 de substanțe, incomplet sau deloc definite biochimic. Ele sînt decelabile în supernatantul culturilor de limfocite stimulate și definite mai ales în raport cu activitatea lor biologică; adesea, denumirea lor reflectă caracteristicile modelului experimental folosit, iar cînd acționează diferit, în realitate pot fi similare. De exemplu, MMIF = *macrophage migration inhibition factor* este identic cu MAF = *macrophage activation factor*. Este important faptul că majoritatea limfokinelor intervin în procesele de cooperare dintre limfocite și macrofage, dintre structurile reglatoare și cele efectoare, atît specifice, cît și nespecifice.

O ipoteză atractivă referitoare la limfokinele eliberate de celulele T helper este cea care presupune că ele nu sînt decît receptori pentru Ag și au rol de activare a altor celule. Ar fi vorba de un proces asemănător cu cel al Ig, care, din receptori pentru Ag, devin (în etapa efectoare, funcțională) liganzi pentru Ag, cu acțiune specifică umorală. Este o ipoteză sugerată de presupunerea că limfokinele ar conține regiuni variabile și regiuni constante, diferențele de funcție fiind determinate de tipul regiunii constante.

Elaborarea de limfokine este un proces care începe înainte de definitivarea diviziunii; sînt sintetizate în G1, dar nu se știe etapa în care sînt eliberate în mediu și mai ales cînd devin active. Teoretic, o celulă sintetizează una, foarte puține sau mai multe limfokine. Un exemplu care demon-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.VI

Mediatori moleculari solubili cu rol în reactivitatea imună (limfokine)

Denumirea	Simbolul	Mobilitatea electroforetică	G.M.(KD)	Altă posibilă identitate	Observații
A. Factori de inhibiție a migrării :					
—F. de inhibiție a migrării macrofagului	MMIF	prealbumină	25—50	MAF	susceptibilitate + la chemotripsină și neuramidază
—F. de inhibiție a migrării macrofagului (Ag-specific)	SMIF	albumină	60—70	SMAF, PAF	
—F. de inhibiție a migrării leucocitelor	LMIF		60—70		esterază, pt. izoelectric 5—5,5
—F. de inhibiție a migrării neutrofilelor	NMIF		25—35	GM-CSF, NAF	pt. izoelectric 4,5—4,7 (Weisbart, 1985)
B. Factori de stimulare a funcției macrofagului :					
—F. de activare a macrofagului	MAF			MMIF	
—F. de armare a macrofagului	SMAF			SMIF, PAF	
—F. de activare a pinocitozei	PAF			SMIF, SMAF	
—F. de activare a mononuclearelor			12		
C. Factori chemotactici :					
—F. ch. pentru macrofage	CFM	albumină	50		susceptibilitate + la chemotripsină și neuramidază
—F. ch. pentru limfocite	CFL				
—F. ch. pentru granulocite	CFP		24—25		glicoproteină (Waserman, 1983)
—F. ch. pentru eozinofile	ECF				glicoproteină (Waserman, 1983)
D. Factori mitogeni :					
—F. m. antigenoindependent	MF			LTF	
—F. m. de transformare a limfocitelor	LTF		24—25	MF	susceptibilitate + la chemotripsină și neuramidază (Ohara, 1985)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.VI (continuare)

Denumirea	Simbolul	Mobilitatea electroforetică	G.M.(KD)	Altă posibilă identitate	Observaţii
— F. m. antigenodependent al limfocitelor B	LMF		15	NSF, BCGF	
— Interleukina-2	IL-2		50	TCGF	monomer, ↑ sinteza Ig, citotoxicitatea, maturarea T_C, 133 aminoacizi (Lowenthal, 1985)
E. Factori citostatici/citolitici :					
— Limfotoxina	LT	gamaglobulină	45—90	TNFβ *(tumor necrosis factor)*	toxică pentru fibroblast, 2 molecule alfa + beta (80—40 KD ?), susceptibilitate + la chemotripsină şi neuramidază codificată lîngă H-2D(MHC I) (Müller, 1987)
—F. inhibitor al proliferării	PIF			chalonă ?	
—F. inhibitor al coloniilor	CIF			PIF	
F. Factori de cooperare :					
—F. specific (receptor)	IgT			SMIF, SMAF	
—F. nespecific	NSF		25—60	LMF	
—F. de înlocuire a limfocitelor T	TRF			BCDF	(Fauci, 1982)
—F. de stimulare a diferenţierii limfocitelor B	BCDF				structură ACTH-like (Blalock, 1985)
G. Varia :					
— F. de transfer — recrutare	TF		10—12	IL-4A	induce receptori IL-2 independent de Ag/MØ, aparţine cascadei amplificatorii alternative pt. T (Milanese, 1986), pt. B (Roehm, 1984)
— F. reactiv cutanat	SRF		18—20		(vezi p. 185, 375)
— Interferon	IFN				
— F. de activare a osteoclastelor	OAF				
— F. de stimulare a vascularizaţiei	VPF				

Scanned with OKEN Scanner

strează că diferite clone secretă diferiţi mesageri este cel care arată că, pentru activarea limfocitului B sînt necesare două substanţe : BCGF* şi BCDF** (vezi şi p. 160) şi că fiecare din aceşti mesageri este secretat de către alt grup de celule T_H (fig. 20.16, T_H1 şi T_H2) ; desigur, pentru a fi active şi a secreta factori diferiţi este necesar ca Ag să activeze concomitent două tipuri de celule T_H (vezi şi p. 142).

O proteină cu rol important în activarea limfocitară atît în etapa integratoare, cît şi în cea efectoare, este *interleukina -2* (*IL-2*) ; spre deosebire de celelalte limfokine, aceasta acţionează în faza de activare limfocitară. Pentru a acţiona însă, trebuie să se lege de receptori specifici (g. m. 50 000 — 55 000 dal, în număr de 10^{11} pe celulă) (Schrier, 1984). Exprimarea receptorilor pentru IL-2 are loc după ce celulele T helper au fost activate de Ag. Numărul de receptori pentru IL-2 creşte de 10 — 30 ori (Hemler, 1984) în primele 15—30 de ore de la activare, independent de creşterea nivelului DNA. Acelaşi fenomen caracterizează şi celula T efectoare de tip citotoxic şi chiar cele NK (Zats, 1984).

După activare, prin Ag, IL-2 favorizează trecerea limfocitului din Go în G1 ; urmează apoi ciclul IL-2, care este un *proces de autocrinie*, caracterizat prin proliferare celulară, chiar în lipsa altor semnale proliferative (cu excepţia Ag) (fig. 20.13). În acest proces există un interesant „joc" între receptorii pentru Ag şi cei pentru IL-2, şi, în special, al aşa-numitelor locuri de înaltă afinitate (*high affinity binding sites*) (Smith, 1985).

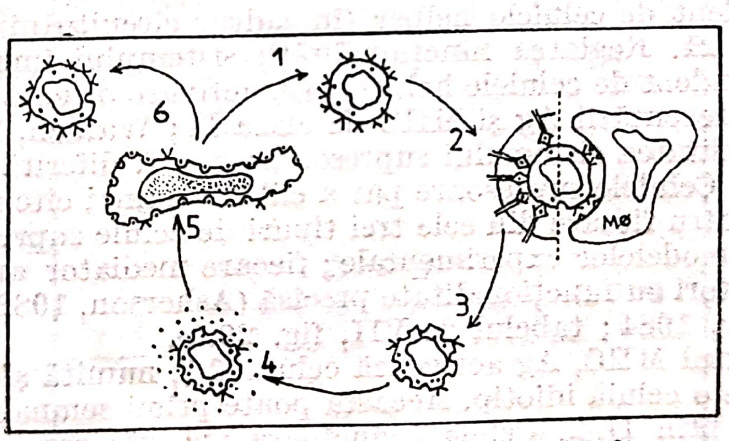


Fig. 20.13. — Ciclul interleukinei-2 (IL-2).
Celula T inactivă (1), care prezintă RAg (în figură sub formă de v) este activată de Ag şi MHC (2) ; în acest moment (3), ea exprimă pe suprafaţă receptori numeroşi pentru IL-2 (în figură sub formă de u), pierzînd receptorii pentru Ag (asemănare evidentă cu procesul trecerii celulei B spre plasmocit) ; cînd numărul de receptori pentru IL-2 (3) atinge un prag critic au loc şi eliberarea de IL-2 din celula T (4) şi propria suprastimulare a celulei T (autocrinie), ducînd la activarea procesului de proliferare (transformare blastică) (5). După acest moment, celula pierde receptorii IL-2 şi îşi recapătă RAg, închizînd ciclul. Dacă stimulul antigenic dispare, atunci celula devine „inactivă" (6).

* BCGF = *B cell growth factor* = factorul de stimulare a creşterii celulelor B.
** BGDF = *B cell differentiating factor* = factorul de stimulare a diferenţierii celulelor B.

Nu este încă lămurită semnificaţia biologică a ciclului autocrin, deşi au fost identificate deja tulburări ale lui (Amino, 1985). S-a presupus (Neckers, 1983, 1984) că acţiunea IL-2 la nivel receptorial (RIL-2) se realizează numai în contextul existenţei pe membrana limfocitară a unor receptori pentru transferină (glicoproteină ce leagă Fe); IL-2 induce receptori de acest fel, dar blocarea lor cu AMC inhibă funcţia proliferativă a IL-2. De altfel, se pare că prezenţa în mediul intern a unui factor proliferativ proteic (probabil hepatic) de tipul transferinei este necesară pentru orice proliferare celulară.*.

De curînd (Milanese, 1986) a fost descrisă o interleukină (IL-4A) eliberată de T_H activat, cu rol de activator independent de Ag a altor limfocite *(resting)*; această IL pare a aparţine unei „cascade alternative de activare" mai înainte delimitată în cadrul fenomenului de „recrutare".

Ajutarea celulelor efectoare. Pe lîngă rolul de a conferi mediului substanţe proliferative pentru alte linii celulare, celulele T sînt prezente în imediata apropiere a celulei B, pentru o mai adecvată activare a acesteia. În acest proces de activare, contactul direct (*cell-to-cell contact*) dintre celulele T şi B este factorul important pentru concentrarea în vecinătatea celulei B a factorilor de proliferare BCGF şi IL-2 (Fauci, 1982; Schimpl, 1983; Butler, 1984) (pentru modalitatea de interacţiune T_H — B vezi p.158).

Linia supresor

Se descriu două modalităţi de activare a celulelor supresoare (ambele dovedite experimental):

— dependent de celulele helper (în cadrul circuitului helper/supresor) (vezi cap. 21. Reglarea funcţionalităţii sistemului imun).

— independent de celulele helper, prin activare directă de către APC (în contextul prezentării Ag şi MHC de clasa II; Walden, 1985).

Funcţionalitatea sistemului supresor pare a fi diferită de cea a sistemului helper. Celulele supresoare par a elibera numai cîte un singur mediator, unul pentru fiecare din cele trei tipuri de celule supresoare descrise în majoritatea modelelor experimentale; fiecare mediator are capacitatea de a elibera factori cu funcţionalitate precisă (Asherson, 1982; Benacerraf, 1982; Janeway, 1984; tabelul 20.VII, fig. 20.9).

În contextul MHC, Ag activează celula T_S1, numită şi celulă inductoare, care este o celulă idiotip. Aceasta poate primi semnale şi de la limfocitul helper, prin IL-2. Celula inductoare nu este capabilă să inducă supresie, dar poate să sintetizeze şi să elibereze în mediu un factor de supresie, numit T_S1F, cu g.m. de 70 000 daltoni (Greene, 1981). Factorul de supresie (care nu are efecte supresive) conţine în structura sa trei elemente (fig. 20.14):

— proteine de clasa II, codificate în MHC (regiunea sau determinantul I—J) (Steinmetz, 1983);

— idiotipul, adică regiunea care a avut rol de ligand pentru Ag şi care ar putea fi receptorul pentru Ag;

— o structură proteică, ce face legătura cu alte membrane (ar putea fi T3 sau T8).

* Orice proliferare celulară se află sub controlul unui factor specific şi al altuia nespecific (transferină). De exemplu, în cazul corticosuprarenalei, ACTH este specific, în cazul limfocitelor, IL-2 este specific (Pereţianu, 1985 a), iar pentru ambele, transferina este nespecific.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.VII

Proprietăți ale celulelor și factorilor supresori (modificat după Benaceraff, 1982)

Proprietăți	Celule			Factori		
	T_S1	T_S2	T_S3	T_S1F	T_S2F	T_S3F
Determinanți MHC	I — J	I — J	I — J	I — J	I — J	I — J
Determinanți I.y	1^+, 2^-	(1^+), 2^+	2^+	—	—	—
Determinanți V (Ig)	+	?	+	+	?	+
Specificitate	antiAg (Id)	antiId	antiAg	antiAg (Id)	antiId	antiAg
Fază de acțiune	inducție	efector	efector	inducție	efector	efector
Restricție genetică*	—	MHC+V_H	—	nici una	I — J+V_H	I — J+V_H
Celulă-țintă	—	—	—	preT_S2	T_S3	??
Dependență de ciclofosfamidă	?	nu	da	?	nu	da

T_S1 și T_S3 sînt induse de Ag, probabil în contextul unor produși MHC.
T_S2 este indusă de T_S1F; determinanții de pe T_S1F împart restricția genetică (vezi fig. 20.14).
T_S3F, nespecific ca activitate, are 40 KD.

* Restricția genetică a unui factor supresor sau a celulei care l-a secretat traduce incapacitatea acelui factor sau a celulei de a acționa asupra unei celule diferită genetic (mai ales diferită în ceea ce privește MHC).

Scanned with OKEN Scanner

T_s1F are capacitatea de a activa, prin regiunea idiotipică, o a doua celulă supresoare, T_s2, numită şi *traducător*, şi care este antiidiotip (fig. 20.9).

Ea sintetizează şi eliberează în mediu un factor numit T_s2F cu structură antiidiotipică faţă de T_s1; funcţia lui este, pe de o parte, de a activa o a treia clonă de celule supresoare, numite *celule supresoare accesoare sau auxiliare*, iar, pe de altă parte, de a acţiona ca Ag (idiotip) specific prin relaţii idiotip—antiidiotip asupra unor celule helper sau efector (T_D) (Greene, 1981; Miller, 1982; vezi şi p. 277).

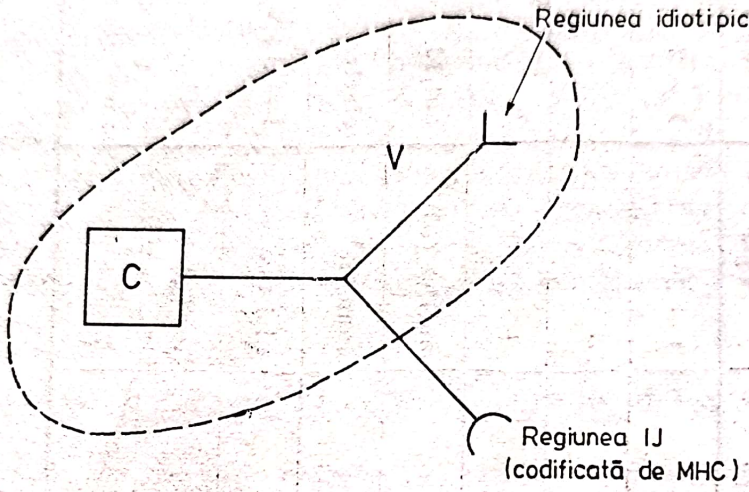


Fig. 20.14. — Structura factorului de supresie al celulei T supresoare (T_s1F) este formată din trei regiuni. Regiunile V (variabilă) şi C (constantă) par a cuprinde receptorul pentru Ag al limfocitului T_S; prin regiunea V se pare că se produce legarea de tip idiotipic dintre limfocitele T_s1 şi T_s2. Regiunea IJ pare a fi codificată în MHC, sugerînd că ea este MHC II a limfocitului T_S.

Tabelul 20. VIII

Comparaţie între proprietăţile unor celule supresoare similare, ca ultime celule în circuitul supresor, T_S3 (modificat după Asherson, 1982)

Caracteristici \ Denumirea	T acc	T aux	T_S 3	T acc
Imunizarea necesară pentru generare	da	da	da	da
Imunizare specifică	nu	—	—	—
Efect final nespecific	da	—	—	da
Inhibitor solubil nespecific	da	—	—	—
Precursori sensibili la ciclofosfamidă	da	da	da	da
Precursori sensibili la tiroidectomia la adult	da	da	—	da
Ly 1–2+	da	da	doar 2+	da
I — J+	da	da	da	da
Receptor Fc	da	—	—	—
Restricţie genetică	I — J	—	Ia	I — J
Armat de factori supresori specifici	da	—	—	da

Celulele T auxiliare (tabelul 20.VIII) par a fi celule cu efect supresor propriu-zis. Ele sintetizează și elaborează în mediu un factor T_s3F care, spre deosebire de T_s1F și T_s2F, acționează nespecific, inhibînd activitatea oricărei celule limfocitare din raza sa de acțiune, deja activată prin Ag.

În diferite modele experimentale au fost descrișI și alți factori supresori: de exemplu, factorul solubil inhibitor (SIF = *soluble inhibitory factor)* format din două componente, dintre care una, cea activă, este un lipid polar. În această ordine de idei, este demonstrat că în general, lipidele au capacitatea de a inhiba funcționalitatea celulelor SI (vezi cap. 22). Este vorba de o componentă numită LSS = *lipid suppressor substance*, ce ar acționa prin modificarea compoziției membranei fosfolipidice celulare (Wolf, 1979).

În afara celor două sisteme celulare antagonice (T_H și T_s), s-au mai descris alte două sisteme de celule cu efecte reglatoare:

Sistemul celulelor amplificatoare

Ag timoindependente stimulează direct limfocitele B și sinteza de Ig, fără intervenția celulelor helper. Dacă în mediu se adaugă celule cu markeri fenotipici de celule helper, sinteza de Ig se amplifică. Unii autori, contestînd existența unor astfel de celule, consideră că pentru secreția de Ig este necesară intervenția unui factor de tip BCDF (vezi p. 161) sintetizat de celulele helper T_H2.

Sistemul celulelor contrasupresoare

La nivelul mucoaselor, se descrie un răspuns imun local, declanșat de Ag nonself, răspuns neevidențiabil în mediul intern. Explicația acestui fenomen a devenit posibilă după descoperirea unor celule cu funcții diferite de cele ale celulelor helper și supresoare numite *celule contrasupresoare*, cu rol esențial nu de a inhiba local celulele supresoare, ci de a permite celulelor helper să devină rezistente la acțiunea limfocitului T_s, exercitîndu-și astfel funcția proimunitară (față de Ag nonself) (Green, 1983).

Ca și pentru sistemul supresor, și pentru cel contrasupresor se descriu trei tipuri de celule: *inductive*, *traducătoare* și *efectoare (inducer*, *traducer*, *effector)* (fig 20.9).

Activarea sistemului contrasupresor pare a se realiza simultan cu cea a sistemului supresor și înaintea sistemului helper. Efectul sistemului contrasupresor asupra sistemului supresor este realizat de al treilea tip de celule contrasupresoare, adică de cele efectoare.

Activarea celulelor contrasupresoare se produce printr-un mecansim asemănător cu cel al activării celulelor supresoare, adică prin factori contrasupresori antigenspecifici. Sensul biologic al activării celulelor contrasupresoare: activarea celulelor helper de către Ag nonself ar duce la un mare consum de energie; pentru a-l evita, sistemul helper din mediul intern (mai ales dacă Ag nu a depășit mucoasa) rămîne inactiv, mai exact, este inactivat de celulele supresoare. Pentru a se produce, este necesar ca acțiunea să se petreacă la locul de pătrundere a Ag în organism și este

posibilă datorită faptului că în acest loc acţionează sistemul contrasupresor, care înlătură sistemul supresor.

Pentru înţelegerea fenomenului, trebuie precizat că celulele contrasupresoare au caracteristici care le diferenţiază de cele supresoare : primele nu au capacitatea de a părăsi locul de contact, de a pătrunde şi acţiona în circulaţie ; ultimele posedă capacitatea de a traversa mucoasele, producînd astfel un „lac de imunitate într-o mare de toleranţă". Fenomenul, evidenţiat iniţial la nivelul tubului digestiv, pare a fi general ; a fost identificat şi la nivelul timusului, măduvei osoase şi pielii (Green, 1983).

C. ETAPA DE IEŞIRE SAU EFERENTĂ (ETAPA III)

Această etapă, extrem de complexă, se caracterizează prin capacitatea SI de a produce efectori propriu-zişi, capabili de a reacţiona cu Ag. Ea include totalitatea mecanismelor biologice a căror declanşare a fost indusă de pătrunderea Ag (self sau nonself) în mediul intern şi continuată de activitatea integrativă a fazei II. La realizarea ei participă un mare număr de efectori celulari şi moleculari, specifici şi (aparent) nespecifici (fig. 20.15) ; împărţirea efectorilor în celulari şi moleculari, specifici şi (aparent) nespecifici, urmăreşte să sintetizeze judicios complexitatea fenomenelor şi să le sistematizeze.

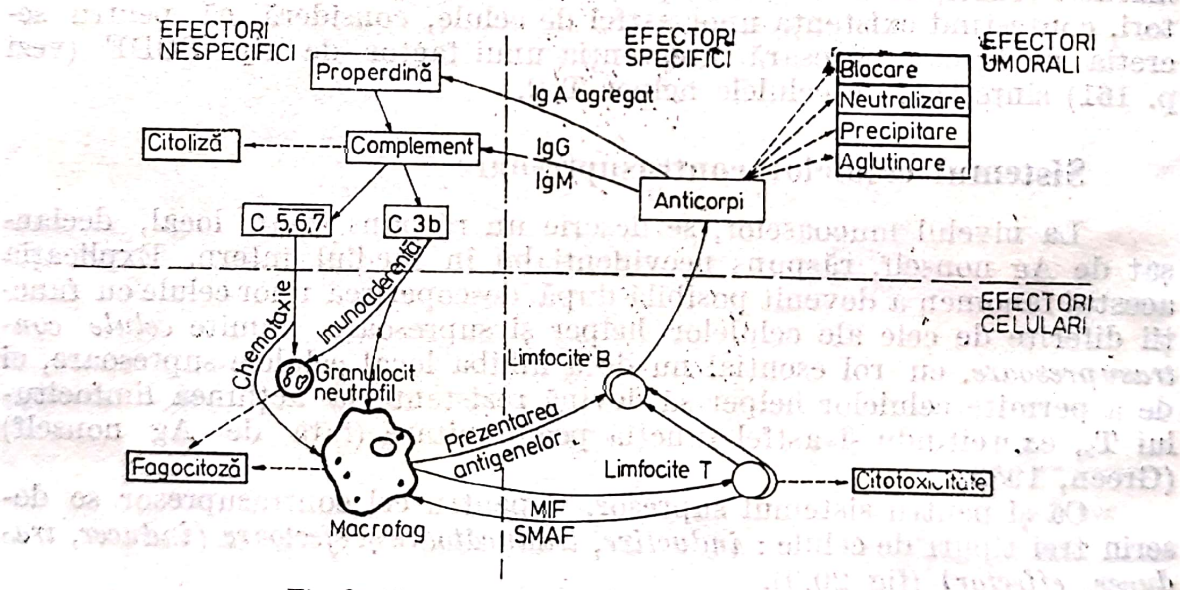


Fig. 20.15. — Mecanisme efectoare în cadrul SI.

Cronologia funcţionalităţii etapei efectoare se poate împărţi în două subetape :

Subetapa specifică, în care are loc formarea de factori (moleculari şi celulari), care, conlucrînd, concură la formarea de structuri cu acţiune de ligand specific pentru un Ag dat.

Subetapa (aparent) nespecifică în care este desăvîrşit fluxul parcurs de informaţia antigenică, la care participă, de asemenea, efectori celulari şi moleculari (interferon, complement).

Scanned with OKEN Scanner

1. SUBETAPA SPECIFICĂ

Celulele specifice care participă în această subetapă aparțin grupului de limfocite T, cu acțiuni diverse (citotoxice, de stimulare a inflamației și a reacțiilor granulocitare etc.) și liniei B; în acțiunea lor se descriu două faze: faza de activare a celulelor efectoare și faza funcțională, care este realizată de celula în cauză (B sau T) sau prin intermediul unor molecule specifice sau nespecifice.

a. FAZA DE ACTIVARE A CELULELOR EFECTOARE

Pentru celulele bursodependente (B), activarea se face asemănător cu cea a limfocitelor reglatoare, cu excepția faptului că celulele efectoare se activează deplin în prezența a trei, nu două semnale (fig. 20.16) (Yoshizaki, 1982).

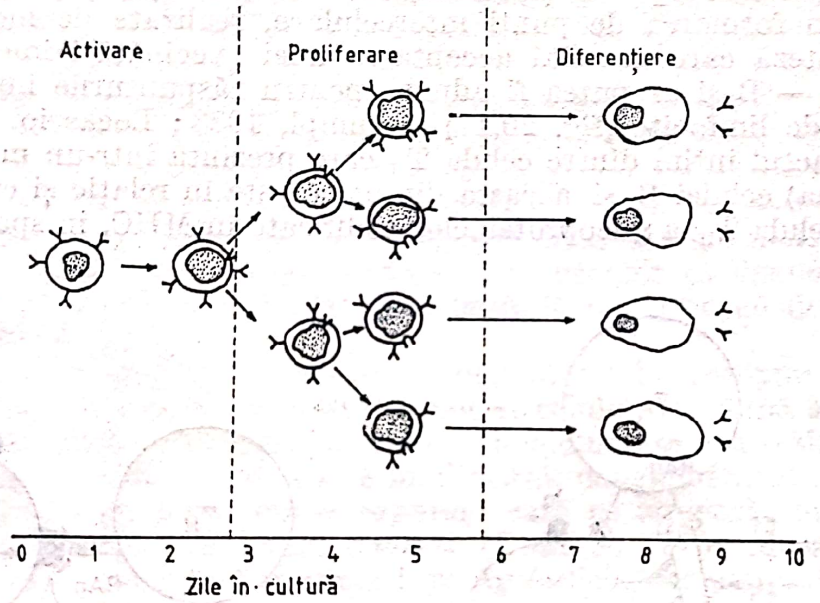


Fig. 20.16. — Activarea limfocitului B prin trei semnale și trei faze (activare, proliferare, diferențiere).
Într-o primă fază, celula B matură inactivă (dar care prezintă receptori pentru Ag), este activată de Ag, mitogeni sau Ac antiId. Ea devine activă în momentul în care exprimă pe suprafață receptori pentru BCGF (*B cell growth factor*) (-v-) și poate fi influențată de BCGF (factorul stimulator al proliferării secretat de o celulă T_H). În timpul proliferării clonale (a clonei selectate de către Ag), celula B exprimă pe suprafața ei și receptori pentru BGDF (sau TRF) (*B cell differentiating factor* sau *T cell replasing factor*) (-ſ -), secretat de o altă celulă T_H (numită T_H2), devenind astfel celulă secretantă de imunoglobuline (plasmocit). Se pare că procesul legat de BCGF poate fi suplinit de Ag, dacă acesta prezintă pe suprafața sa o concentrație crescută de epitopi. Procesul de diferențiere spre plasmocit necesită însă obligatoriu prezența unei celule T. În primul caz, procesul de secreție a Ig a fost denumit (în mod impropriu) T-independent.

— *Primul semnal*, cel antigenic, este esențial pentru declanșarea ulterioarelor mecanisme de activare celulară, ca și pentru ulterioarele cooperări intercelulare. Mai exact, fenomenul constă în concentrarea pe su-

prafaţa limfocitului B a unui număr adecvat (în general mare) de epitopi (determinanţi) antigenici. Dacă Ag conţine mulţi epitopi (de exemplu, polizaharidele de pe peretele celular al pneumococului), atunci activarea celulară, atît cea proliferativă, cît şi cea funcţională se realizează. Este o situaţie caracteristică pentru Ag timoindependente, care reprezintă o minoritate în procesul de activare a celulei B.

Majoritatea celulelor B sînt activate prin intermediul stimulului pe care-l primesc în urma contactului intim de la celula T helper. Contactul reprezintă esenţa procesului de cooperare T — B. În sensul cooperării, s-a sugerat că fixarea unei zone moleculare a Ag pe celula T helper permite orientarea adecvată a epitopului haptenic specific, care este prezentat limfocitului B într-o formă şi densitate adecvate activării acestuia din urmă. Cooperarea T_H — B (recunoaştere asociativă) (Urbain, 1982) s-ar realiza prin formarea de punţi intercelulare, realizate de molecula Ag. Este o ipoteză care necesită acceptarea unei vecinătăţi imediate între celulele T_H — B şi ar putea fi admisă pentru răspunsurile imune induse în culturi de limfocite (fig. 20.17) (Schimpl, 1983; Locascio, 1983).

Contactul intim dintre celula T_H care prezintă într-un mod adecvat Ag (haptena) celulei B şi aceasta din urmă este în relaţie şi cu prezentarea către celula T_H a glicoproteinelor codificate în MHC, în special a celor

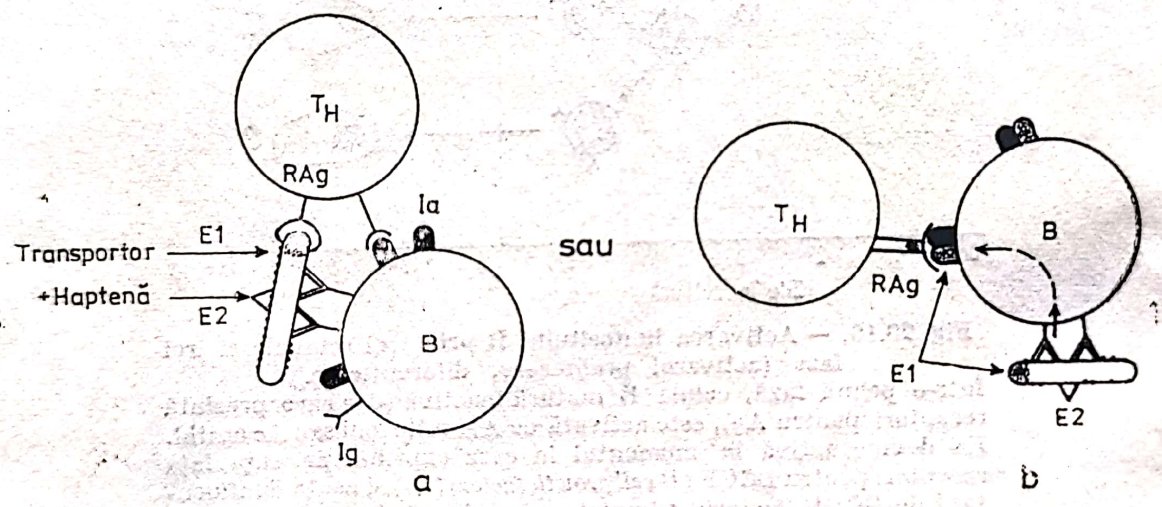


Fig. 20.17. — Modele de cooperare între limfocitele T şi B.

a. Pentru activarea limfocitului B este necesară orientarea specificităţii antigenice (a haptenei) într-un mod adecvat la nivelul RAg (a Ig de membrană). Pe lîngă orientarea adecvată a epitopului (*E2*) este necesară existenţa, în mediu, de factori proliferativi (BCGF, IL-2), factori eliberaţi de limfocitul T. Dar şi limfocitul T trebuie activat relativ simultan şi, mai mult, factorii ce îi eliberează trebuie să fie şi ei în cantitate mare, deci este necesară eliberarea în imediata apropiere; faptul se realizează prin contactul intim T—B. Contactul este realizat de către structura complexă ce se formează prin prezentarea limfocitului T unui determinant antigenic, epitopul (*E1*) de pe întreaga moleculă procesată de APC (macrofag).

b. În anumite sisteme experimentale, APC devine limfocitul B care leagă antigenul prin *E2*; acesta orientează *E1* spre limfocitul T şi, în contextul prezentării concomitente de proteine codificate în MHC de clasa II, are loc activarea T_H, care produce apoi elementele moleculare necesare activării B şi elaborării de Ig cu specificitate anti *E2*. Situaţia pare mai complexă pentru că, în anumite cazuri, celula B poate procesa Ag şi poate prezenta separat *E1* în contextul MHC, astfel că limfocitul T este legat de limfocitul B numai prin receptorii pentru *E1* şi MHC, nu şi prin restul de Ag (ca la pt. a).

Scanned with OKEN Scanner

de clasa II (produșii genelor D/DR). Este deci vorba de două elemente care se constituie în primul semnal specific.

Modificările energetico-metabolice induse în celula B după stimularea (de către primul semnal specific) a receptorului pentru antigen (adică a Ig) de pe suprafața celulei B sînt similare cu cele induse prin excitarea oricărui receptor de pe suprafața oricărei celule produsă de către un factor umoral (ligand). Modificările se referă la evenimentele generale de fosforilare (Hempstead, 1983), care au ca bază modificarea raportului metabolic fosforilant și a sistemului de enzime-cheie dependente de fosfor (phospho-interconvertible key-enzyme-system = PIKES) (Belloiu, 1974). Toate aceste modificări induc remanieri în structura membranară.

Remanierea structurilor moleculare ale membranei. Imediat după ce CAR a venit în contact cu Ag specific, la nivelul membranei se produce o redistribuire a receptorilor pentru antigen. Această remodelare moleculară se desfășoară în mai multe etape.

Imediat după cuplarea dintre Ag și receptor, se produce o aglomerare „în pete" *(patching)* a receptorilor, care, inițial, prezentau o distribuție uniformă pe toată aria membranei. Este un proces pasiv, care se realizează fără consum de energie; ca atare, procesul nu poate fi inhibat de scăderea temperaturii sau de substanțele blocante ale metabolismului intermediar. Însă, pentru a se produce, este necesar ca ligandul (Ag) să aibă minimum două valențe, care să-i permită cuplarea cu doi receptori alăturați (RAg).

După aproximativ 5 minute, conglomeratele receptor — antigen (Ig — Ag) încep să migreze către un pol al celulei, iar după alte 10—15 minute, toate moleculele receptoare apar conglomerate într-o singură zonă a membranei. Forma celulei apare modificată, conglomeratul formînd un fel de capișon (*cap formation* = *capping*) care se situează, întotdeauna, la polul celular opus centrului nuclear (Unanue, 1979; Mota, 1981 a).

Polarizarea receptorilor cuplați cu Ag (adică fenomenul de *capping*) este un proces activ, care se realizează cu consum de energie (procesul necesită Ca^{++}, microfilamentele și microtubulii membranei plasmatice; vezi și fenomenele de internalizare de la p. 137). (Bretscher, 1984). El este inhibat de scăderea temperaturii (+ 4°C) sau de inhibitorii metabolici ca: azidul de sodiu; citochalazina B, care inhibă funcția microfilamentelor, inhibă și fenomenul de *capping*. Microstructurile citoplasmatice (microfilamentele și microtubulii) par să aibă un rol important în desfășurarea polarizării.

Ulterior polarizării, urmează endocitarea receptorilor (RAg) și determinanților antigenici, proces care este complet la circa 60 minute din momentul contactului dintre celulă și Ag; suprafața celulară rămîne, în aceste condiții, pe o durată de cîteva ore, total lipsită de receptori. Fenomenul de dispariție a RAg de pe membrană după cuplarea lui cu ligandul specific (de ex., un Ag specific) a fost denumit „modulare antigenică"; în cazul receptorului pentru antigen, procesul de modulare se realizează prin pinocitoză. De menționat că endocitoza se produce și în cazul în care receptorul de membrană este cuplat cu un ligand monovalent (de ex., fragmentul Fab), deci în absența fenomenelor de *patching* și *capping*.

După circa 6 ore, receptorii dispăruți în cursul modulării încep să reapară pe membrană, iar după 12—24 de ore, densitatea lor este simi-

lară cu cea inițială. Atragem atenția asupra faptului că repartiția moleculelor receptoare pe membrană are la bază un proces de biosinteză *de novo* și nu o exocitare a moleculelor inițiale, care sînt metabolizate ulterior procesului de modulare.

Procesul de migrare polară a unui tip de receptor pentru antigen de pe membrana limfocitară nu afectează distribuția celorlalte tipuri de molecule receptoare (în afară de cazul că sînt lincate). La o celulă la care, cu ajutorul unui anume ligand, s-a provocat fenomenul de *capping* al unui tip de receptor, se poate repeta fenomenul cu alt tip de receptor și cu ajutorul altui ligand (*cocapping*). În cazul utilizării unor liganzi marcați corespunzător, fenomenul de *cocapping* a permis o analiză amănunțită și precisă a mozaicurilor moleculare aflate pe suprafața limfocitelor (Götze, 1981 a).

Pentru fiziologia răspunsului imun nu este prea clară semnificația de redistribuire polară și de modulare antigenică. Pare însă cert că ele reprezintă o etapă obligatorie premergătoare transformării blastice. Se admite că procesul de *capping* este legat întîi de cel de migrare, de locomoție, fenomen general tuturor celulelor care nu sînt fixe (Bretscher, 1984). Se admite, de asemenea, că semnalul antigenic induce numeroase modificări membranare dintre care mai importantă pare a fi apariția de receptori pentru BCGF (*B cell growth factor* = factorul de creștere a celulelor).

— *Al doilea semnal* (*BCGF*). Transformarea blastică a celulelor B nu poate să apară (în sistemele cele mai frecvent întîlnite, adică T dependente) decît în prezența BCGF, care nu acționează decît asupra celulelor ce exprimă pe membrana lor receptori pentru molecula BCGF. Procesul de mitoză a limfocitelor B este identic cu cel al limfocitelor T (descris la p. 146); pentru celulele B s-au descris, în cadrul fazei G1, două subfaze, G1a și G1b. În G1a se produce o creștere lentă a RNA, peste pragul de repaus

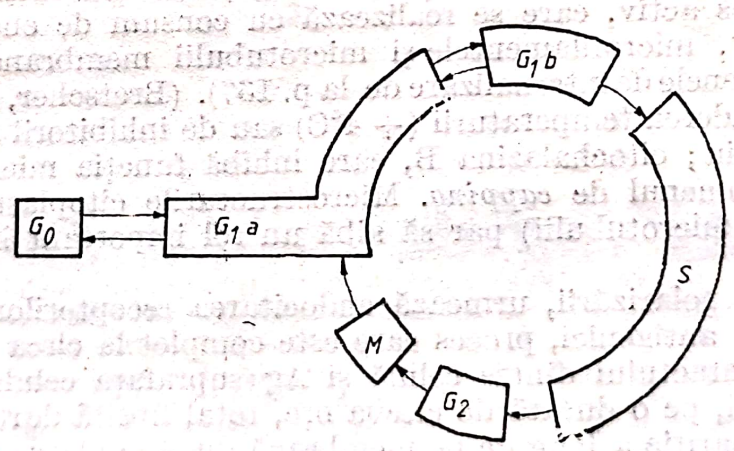


Fig. 20.18. — Model al proliferării clonale a limfocitelor B, în care faza G1 este împărțită, pe baza acumulării de RNA, în două subfaze: G1a și G1b.

mitotic; odată atins acest prag, trecerea la G1b este urmată aproape instantaneu de trecerea în faza S. În cadrul subfazelor G1a și G1b acționează proliferativ anumiți factori stimulatori a căror prezență este necesară într-o concentrație adecvată; lipsa lor este urmată de reversibilitatea Go↔G1a și G1a↔G1b (Wetlel, 1984) (fig. 20.18). Se pare, de exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

că BCGF, în primul rînd, are capacitatea de a induce proliferarea, în timp ce IL-2 are capacitatea de a o menține (Mond, 1985); primul ar acționa între Go și G1a, iar al doilea, între G1a și G1b.

Dependența limfocitelor B de celulele T_H este condiționată de BCGF, o limfokină secretată de un grup de celule T helper, care, pentru sistemele experimentale folosite, a fost numit T_H1. Aceste celule secretante de BCGF apar tot ca urmare a activării prin același Ag, iar activarea lor specifică determină activarea specifică și a clonei de celule B (fig. 20.19). Lipsa BCGF duce la proliferare tranzitorie.

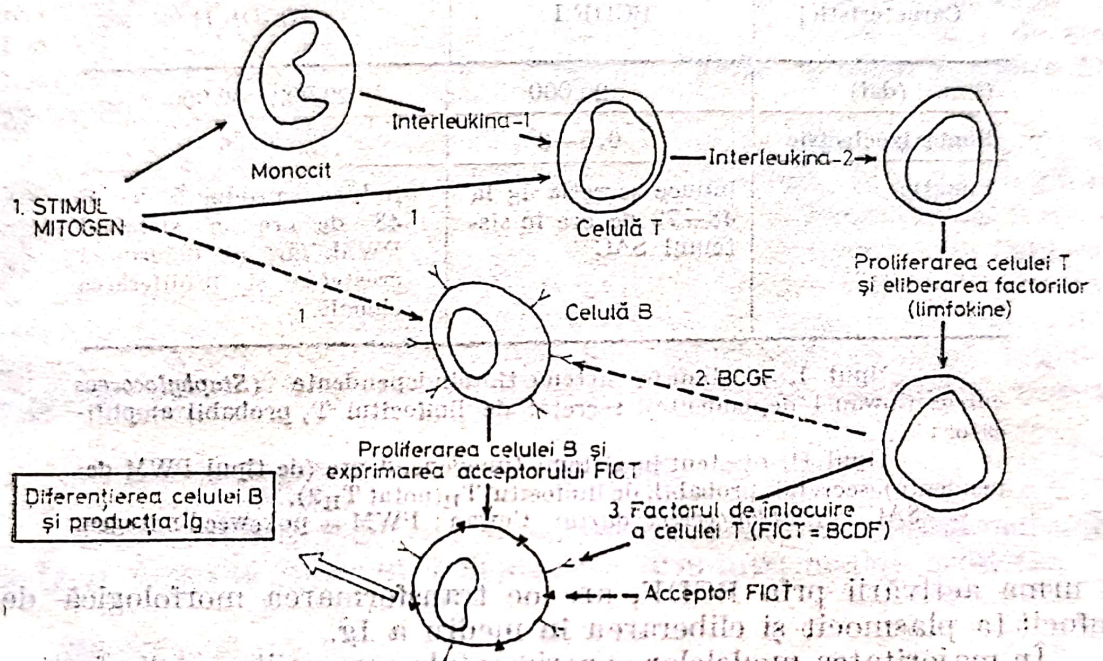


Fig. 20.19. — Etape în activarea celulelor B.
Stimulul mitogen (1) activează, în același timp, celulele T și B. Celula T se activează adecvat în prezența unui alt stimul (considerat nespecific), interleukina-1, iar în urma activării, elaborează diferite limfokine, dintre care unele au rolul de a stimula alte celule T (interleukina-2), ca și proliferarea (BCGF = *B cell growth factor*, factorul de stimulare a proliferării celulelor B) și diferențierea spre plasmocitul secretor de imunogobuline (BGDF = *B cell diferentiation factor*, factorul de diferențiere al celulelor B). În unele sisteme experimentale, BCDF a primit numele de FICT (factorul de înlocuire a celulei T). Noțiunea de acceptor a fost folosită pentru termenul de receptor (modificat după Fauci, 1983).

Din punct de vedere funcțional și fenotipic, proliferarea clonei de limfocite B ar duce la maturizarea lor; funcțional, ele se prezintă ca celule bogate în reticul endoplasmatic rugos și cu numeroase molecule de Ig în citoplasmă, dar lipsite de capacitatea de a elibera produsul lor de sinteză; fenotipic, celulele B, trecute de mitoza transformării blastice, prezintă un receptor în plus, receptorul pentru o altă limfokină (*B cell differentiating factor* = factorul de diferențiere a celulelor). Deci, momentul trecerii de mitoza transformării blastice coincide cu momentul apariției celui de-al treilea semnal, BCDF.

— *Al treilea semnal* (*BCDF*) este secretat de un alt grup de celule T_H, numite (pentru sistemul experimental considerat) T_H2; pentru alte

modele (adică pentru alți autori), limfokina respectivă este numită TRF (*T cell replacing factor* = factorul de înlocuire a celulelor T). Acest factor apare și în sistemele timoindependente de limfocite T amplificatoare. În acest sens, în funcție de activitatea timodependentă, există cercetători (Hirano, 1984) care diferențiază două tipuri de BCDF (tabelul 20. IX).

Tabelul 20.IX

Proprietăți biochimice și funcționale ale factorilor BCDF (după Hirano, 1984)

Caracteristici	BCDF I	BCDF II
G.m. (dal)	20 000	22 000—36 000
Punct izoelectric	6,5—8	5—6
Funcție	induce secreția Ig la 48—72 de ore în sistemul SAC	induce producția Ig în 48 de ore în sistemul PWM, fără a determina creșterea și proliferarea clonală

— tipul I, existent în sisteme timoindependente (*Staphylococcus aureus* Cowan I dependente), secretat de limfocitul T, probabil amplificator;

— tipul II, existent în sisteme timodependente (de tipul PWM dependente), secretat, probabil, de limfocitul T_H (notat T_H2).

SAC = *Staphylococcus aureus* Cowan; PWM = pokeweed mitogen.

În urma activării prin BCDF, are loc transformarea morfologică de la limfocit la plasmocit și eliberarea în mediu a Ig.

În majoritatea modelelor experimentale care utilizează limfocite virgine, semnalele proliferative și de diferențiere conduc la formarea efectorilor propriu-ziși (celulele plasmocitare), dar și la formarea celulelor cu/de memorie:

— *Celula plasmocitară* este o celulă finală cu durată de viață scurtă, adică rapid metabolizabilă. Pentru ca metabolizarea să se producă, este necesar un al patrulea factor în procesul de activare bursodependentă, *factorul terminal (terminal cell factor)* (Kawanishi, 1983), care, deși nu a fost identificat, poate fi imaginat; existența lui poate fi presupusă la toate celulele SI cu durată de viață limitată (vezi și cap. 19, *Ontogenia celulelor sistemului imun*).

— *Formarea celulelor cu/de memorie* este un proces insuficient înțeles și încă puțin studiat. Cu toate acestea, au fost propuse (Klaus, 1982) cîteva etape care duc la apariția celulelor de acest tip:

— cooperarea dintre celulele T, macrofag și limfocitul B (virgin) extrafolicular (din circulație), care conduce la formarea de Ig, ligand pentru Ag, și de complexe imune Ag — Ig — C;

— complexul astfel format se deplasează în foliculul ganglionului limfatic, la nivelul unor celule dendritice foliculare, celule cu rol de APC, și este prezentat unor celule B foliculare, care proliferează;

— se formează astfel limfocite cu calități morfologice blastice. În cadrul acestui proces, rolul unor limfocite de tipul T_H nu este lămurit

(pentru că în ganglionul limfatic există arii separate de celule B și T). Produsul final al proliferării este o celulă B foliculară cu/de memorie, care prezintă IgG pe membrană (nu IgM ca cele circulante), dar, posibil, prezintă și IgD. După reexpunerea la acțiunea Ag (răspuns imun secundar) și cu ajutorul unor limfocite T_H, aceste celule au capacitatea de a genera un răspuns imun secundar.

Pentru celulele timodependente (T). Activarea acestor celule este asemănătoare cu cea a limfocitelor reglatoare helper. Diferența constă în faptul că *primul semnal* specific cuplează Ag, care urmează a fi prezentat nu cu proteinele codificate în sistemul D/DR, adică cu proteinele de clasa II a MHC, ci cu glicoproteinele codificate în sistemele clasice de transplantare (HLA- A,B,C), adică cu glicoproteinele de clasa I, legate necovalent de beta-2-microglobulină.

Al doilea semnal, nespecific, nu este (ca în cazul celulelor T_H activate de către macrofag) IL-1, ci limfokina eliberată de celula reglatoare helper, IL-2 (fig. 17.1). Se pare că ciclul IL-2 ca fenomen autocrin este valabil și pentru celulele citotoxice. Este vorba de o supoziție care ridică din nou întrebarea dacă o celulă posedă mai multe funcții evidențiabile diferit în raport cu factorii de mediu. Legat de această întrebare, amintim că : IL-2 a fost descrisă ca limfokină sintetizată de celule reglatoare helper iar ciclul IL-2 a fost descris inițial la nivelul celulelor T citotoxice.

b. FAZA FUNCȚIONALĂ PENTRU CELULELE EFECTOARE

Această fază se realizează în sistemul B prin intermediul moleculelor de Ig și direct în sistemul T-dependent prin intermediul celulelor.

IMUNOGLOBULINELE

Imunoglobulinele (Ig) sînt molecule funcționale cu rol important în desăvîrșirea activității SI, în procesul de recunoaștere imunologică (cu toate că în cadrul discutării fluxului le-am descris în etapa III) și cu multiple funcții în etapa efectoare. Ig se caracterizează prin două aspecte importante : sînt receptorul pentru antigen (RAg) al limfocitelor B și reacționează în mediu ca ligand pentru Ag (așa-numita imunitate mediată umoral), cu toate urmările acestei legări.

Biochimia imunoglobulinelor. Ig sînt glicoproteine prezente în ser, în umori și în majoritatea țesuturilor. În ser, ele alcătuiesc imensa majoritate a speciilor moleculare cu migrare electroforetică lentă, motiv pentru care au fost asimilate gamaglobulinelor. În realitate, diversitatea moleculară a Ig depășește zona gama, prezentînd în cîmpul electric o diversitate a vitezei de migrare, care determină dispunerea lor pe o arie largă a traseelor electroforetice, din zona alfa pînă în zona gama lent.

Monomerul de Ig cuprinde în forma sa cea mai simplă patru lanțuri polipeptidice, de care se leagă o serie de lanțuri polizaharidice, de structură și complexitate variate. Unele clase de Ig prezintă o structură rezultată din polimerizarea monomerului de bază, cuprinzînd, în plus, unele lanțuri polipeptidice aparte, cu rol probabil în asigurarea stabilității biochimice a polimerului.

Scanned with OKEN Scanner

În structura Ig (fig. 20.20) se întîlnesc următoarele tipuri de lanţuri polipeptidice :

Lanţurile uşoare L (de la *light* = uşor) sînt prezente la toate clasele de Ig, au o g.m. de circa 23 000 daltoni, sînt formate din 213—216 aminoacizi şi reprezintă baza materială a proteinelor Bence—Jones ; acestea din urmă sînt lanţuri L cu structură omogenă, mono- sau dimere.

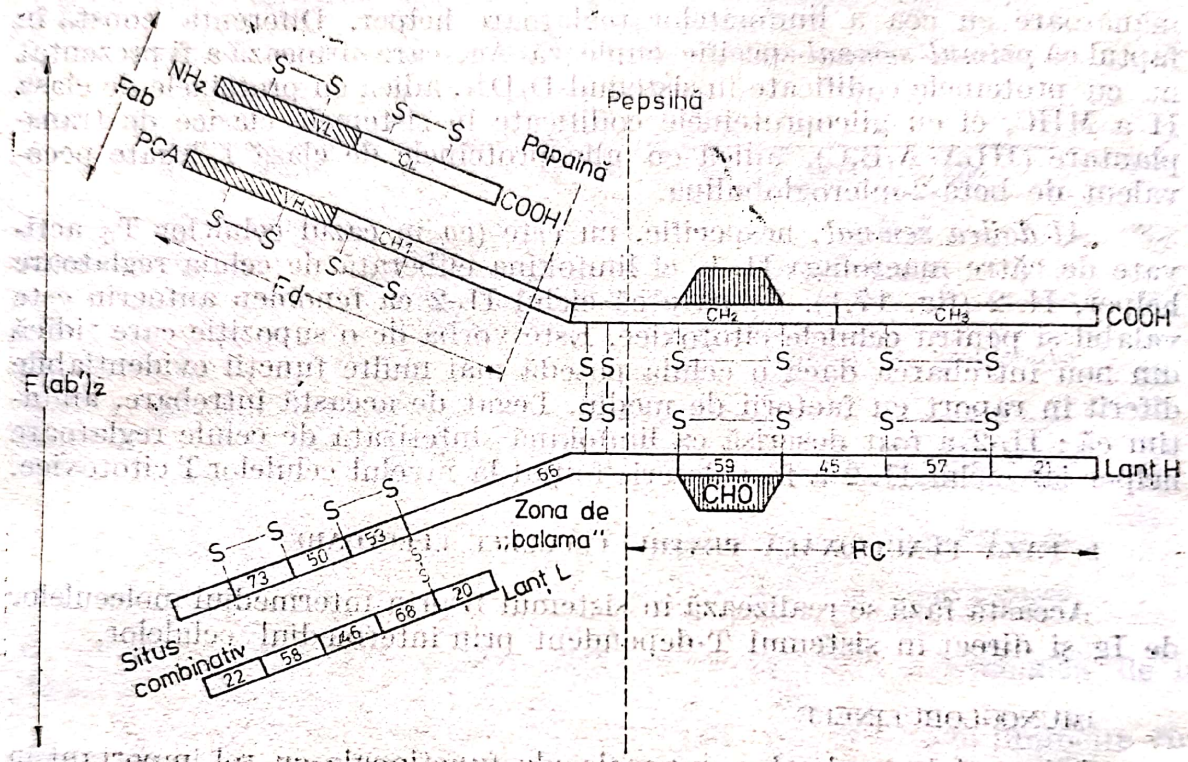


Fig. 20.20. — Schema structurii unei molecule de IgG. Cifrele indică numărul de aminoacizi care formează segmentul de lanţ polipeptidic.

Primii 93—97 aminoacizi din capătul aminoterminal al polipeptidului prezintă o mare varianţă de secvenţă. Această porţiune a fost denumită zonă, domeniu sau regiune *variabilă* şi notată V_L. Ceilalţi aminoacizi, dinspre capătul carboxiterminal al polipeptidului, constituie o secvenţă deosebit de constantă, prezentă la toţi polipeptizii L aparţinînd aceluiaşi tip, denumită zonă, domeniu sau regiune *constantă* şi notată cu C_L.

În zona V există unii aminoacizi sau scurte secvenţe de aminoacizi care se reîntîlnesc la mai multe lanţuri L, avînd un caracter constant. Acestea sînt zonele constante ale regiunii V_L, a căror varianţă slabă permite clasificarea subtipurilor de lanţ. Restul aminoacizilor din regiunea V_L prezintă o mare variabilitate de la o proteină la alta, care reprezintă substratul material al capacităţii discriminative a SI. S-au identificat trei astfel de zone *hipervariabile*, care cuprind aminoacizii din poziţiile 24—34, 50—56 şi 89—97.

În funcţie de secvenţa regiunilor C_L, lanţurile L au fost împărţite în două tipuri : $\varkappa$ şi λ (în Ig din serul uman, raportul $\varkappa/\lambda$ este de circa 2/1).

Lanțurile $\varkappa$ conțin 214 aminoacizi. În funcție de secvența de aminoacizi a zonelor constante din regiunea $V_\varkappa$ s-au izolat trei subtipuri de lanț $\varkappa$ (I—III). Ele sînt purtătoare ale unui sistem de markeri alotipici, dependent de identitatea aminoacizilor din pozițiile 191 (Leu sau Val) și 153 (Ala sau Val), care alcătuiesc sistemele InV și Km.

Lanțurile λ cuprind 213—316 aminoacizi. În funcție de structura zonelor constante ale regiunilor $V_\varkappa$ s-au descris cinci subtipuri de lanț λ. Acestea nu sînt purtătoare de markeri alotipici, dar prezintă în zona C două variante izotipice (prezente la toți indivizii), dependente de identitatea aminoacizilor din pozițiile 154 (markerul KERN : + Ser ; — Gly) și 190 (markerul Oz : +Lys ; —Arg).

Din varianta celor doi aminoacizi situați în regiunea C_λ rezultă trei subtipuri de lanț : $C_{\lambda1} = K^-Oz^+$; $C_{\lambda2} = K^-Oz^+$ și $C_{\lambda3} = K^+Oz^+$.

Lanțurile grele H (de la *heavy* = greu) sînt formate din minimum 440 de aminoacizi și au o g.m. de minimum 50 000 daltoni. Ele sînt cele care imprimă moleculei de Ig apartenența la o clasă sau o subclasă. S-au identificat, pînă în prezent, 10 tipuri de lanț H, denumite γ (γ_1, γ_2, γ_3 și γ_4), μ(μ_1 și μ_2), α(α_1 și α_2), δ și ε. Diferențele antigenice dintre diferitele categorii de lanțuri H reflectă diferențe importante de structură, care imprimă, la rîndul lor, proprietățile fizico-chimice și funcționale caracteristice fiecărei clase moleculare de Ig.

Porțiunea cu primii 110 aminoacizi din capătul aminoterminal al lanțului polipeptidic greu, care prezintă o mare variabilitate de secvență, a fost numită regiunea *variabilă*, notată V_H ; în regiunea V_H există aminoacizi și secvențe de aminoacizi cu prezență constantă sau puțin variabilă și zone *hipervariabile*, în care secvența de aminoacizi este diferită de la o proteină la alta.

În funcție de secvența aminoacizilor din zonele constante ale regiunii V_H, lanțurile H se pot împărți în trei subgrupe (I—III) analoge subtipurilor lanțurilor L. Se presupune că aminoacizii care compun zonele hipervariabile reprezintă substratul material al regiunilor moleculare implicate în „recunoașterea" structurii spațiale a zonelor moleculare, care conferă copolimerilor calitatea de Ag. De asemenea, zonele constante ar avea rolul de a menține conformația structurii terțiare a întregului sistem molecular V_H. Trebuie subliniat faptul că zona V_H nu prezintă specificitate de structură pentru o anumită clasă sau subclasă de Ig ; secvențe identice de aminoacizi din regiunea variabilă se pot întîlni la oricare clase de Ig (vezi p. 52).

Restul de 330 de aminoacizi (sau mai mult) ai lanțului H reprezintă regiunea *constantă*, care variază numai de la o clasă sau subclasă de lanț H la alta. Se notează unele variații de secvență ale regiunii constante, de cele mai multe ori punctiforme, genetic predeterminate și cu caracter alelic. Ele stau la baza apariției unor modificări de reactivitate antigenică, dobîndind calitatea de markeri alotipici ; astfel de markeri alotipici au fost descoperiți pe lanțurile γ(markerii Gm) și α(markerii Am).

Se cunoaște corespondența dintre secvența de aminoacizi al lanțurilor γ și prezența anumitor specificități Gm (de ex., caracterul $Gm4^+$ este legat de prezența lizinei în poziția 214, iar caracterul $Gm1^+$, de prezența leucinei în poziția 358).

De o deosebită importanţă în structurarea atît a lanţurilor polipeptidice, cît şi a moleculelor de Ig, sînt radicalii cisteil ; între doi asemenea radicali, dacă se situează la o distanţă convenabilă, se pot forma punţi covalente disulfidice — S — S —, care conferă structurii moleculare stabilitate şi o anumită rigiditate. O moleculă monomeră de Ig posedă 30—40 de radicali cisteil, toţi angajaţi în realizarea a 15—20 de punţi disulfidice. O parte dintre aceste punţi se formează intracatenar, între radicalii cisteil situaţi la distanţă în secvenţa de aminoacizi ai aceluiaşi lanţ polipeptidic, dar ajunşi într-o poziţie foarte apropiată, ca o consecinţă a plicaturărilor catenare caracteristice structurii terţiare. Se realizează astfel o serie de structuri ciclice sau anse, care cuprind circa 56 de aminoacizi, delimitaţi de cei doi radicali cisteil ce realizează legătura disulfidică internă ; la aproximativ 110 aminoacizi se formează o astfel de buclă stabilizată de o legătură disulfidică, denumită „domeniu" (fig. 20.21).

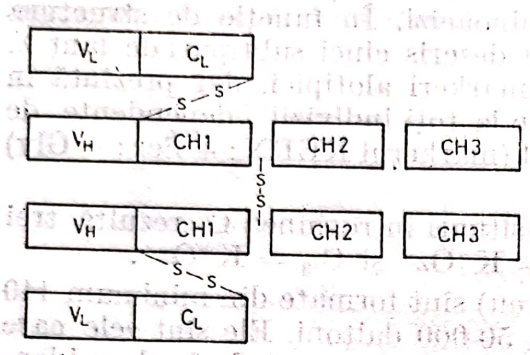


Fig. 20.21. — Domeniile unei molecule de imunoglobulină (IgG).

Spre deosebire de lanţurile L, formate dintr-un domeniu variabil (V_L) şi unul constant (C_L), lanţurile H sînt formate dintr-un domeniu variabil (V_H) şi 3—4 domenii constante, notate C_H1—C_H4 ; lanţurile γ, α şi δ au trei domenii în zona constantă, iar lanţurile μ şi ϵ, patru domenii.,

Cristalografia cu raze X a precizat că la nivelul oricărui domeniu, indiferent de originea acestuia, lanţul peptidic prezintă o plicaturare asemănătoare, determinată de prezenţa radicalilor prolil. Structurile X-helicate lipsesc şi cea mai mare parte a lanţului este plicaturată într-o serie de segmente antiparalele, separate în două suprafeţe sau pachete legate printr-o punte disulfidică. O suprafaţă conţine trei, cealaltă patru pliuri ale lanţului polipeptidic. În mod obişnuit, domeniile V posedă o buclă suplimentară (fig. 20.22).

Secvenţele de aminoacizi situate între domenii prezintă o mare flexibilitate (de ex., zona de balama) şi sînt foarte susceptibile la atacul enzimatic.

Domeniile regiunii constante au o importanţă deosebită pentru funcţia moleculelor de Ig în anumite procese biologice complexe : în fixarea şi activarea sistemului complementului, în transferul prin membranele biologice sau în fixarea pe membrana anumitor celule etc.

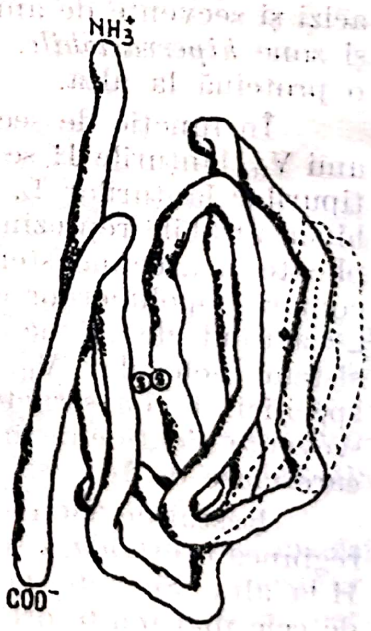


Fig. 20.22. — Structura terţiară a unui domeniu care intră în alcătuirea unui lanţ λ. Punctat este figurată bucla suplimentară a domeniului V. Celelalte trei bucle, situate la suprafaţă, sînt orientate antiparalel.

În afara celor două tipuri de polipeptizi fundamentali, care în mod obligatoriu intră în constituția tuturor claselor de Ig, unele mai cuprind în structura lor încă două lanțuri polipeptidice, denumite lanțul J și piesa (componentă) secretorie (fig. 20.25 și 20.26).

Lanțul J este un polipeptid cu o g.m. de circa 15 000 daltoni, bogat în radicali cisteil. El intră în structura Ig polimere, IgA și IgM, și este sintetizat la nivelul plasmocitului, odată cu lanțurile L, α și μ. La unele tulpini de șoareci mutanți purtători de plasmocitom, sinteza unor molecule monomere de IgM și IgA se asociază cu incapacitatea de a sintetiza lanțuri J.

Piesa secretorie (componenta secretorie) este un polipeptid avînd o g.m. de circa 60 000 daltoni. Lanțul este legat de dimerii IgA prezenți în produșii de secreție ai unor glande exocrine (salivă, lapte, secreții digestive) prin punți disulfidice și legături noncovalente. Ea conferă moleculelor de IgA din aceste secreții o rezistență sporită la atacul enzimelor proteolitice prezente din abundență în secrețiile respective și pare a fi esențială pentru păstrarea activității biologice a IgA. Spre deosebire de celelalte lanțuri polipeptidice din structura Ig, piesa secretorie nu este sintetizată de plasmocit, ci de celulele epiteliului glandular (vezi p. 107).

Structura moleculară a Ig cuprinde un număr egal și par de lanțuri polipeptidice H și L, avînd formula generală $(H_2L_2)_N$ (omodimer).

Monomerul de bază este format din două lanțuri H și L (fig. 20.20), solidizate atît prin forțe noncovalente (electrostatice, forțe Van der Waals, momente dipol), cît și prin punți disulfidice covalente, care se stabilesc la nivelul unor radicali cisteil. Cu excepția IgA_2, punțile disulfidice solidarizează, pe de o parte, cîte un lanț L și un lanț H, și, pe de altă parte, cele două lanțuri H, rezultînd o moleculă cu o dispoziție a lanțurilor polipeptidice de tipul L — H — H — L. Fracțiunea polizaharidică se fixează pe lanțul H (fig. 20.8), care este cel ce stabilește apartenența moleculei la o clasă sau subclasă de Ig. Astfel, în funcție de lanțul H, imunoglobulinele pot fi IgG (lanț γ), IgM (lanț μ), IgA (lanț α), IgD (lanț δ) și IgE (lanț ε). Lanțurile ușoare L ($\varkappa$ și λ) sînt comune tuturor Ig, cu precizarea că într-o moleculă de Ig cele două lanțuri L sînt identice. În funcție de identitatea lanțului L, Ig pot fi de tip $\varkappa$ (subtip I — III) sau λ (subtip I — IV), iar markerii alotipici ai acestor lanțuri se întîlnesc la toate clasele de Ig funcționale.

Moleculele de Ig sînt relativ rezistente la atacul enzimatic :

— Papaina clivează molecula de Ig în zona de balama, într-un punct aminoterminal în raport cu puntea disulfidică dintre lanțurile H (fig. 20.20). Ea determină separarea a doi peptizi identici, care formează fragmentul Fab (*antigen-binding fragment*) și fragmentul Fc (*crystalizable fragment*). Fragmentul Fab cuprinde lanțul L și domeniile V_H și C_H1 ale lanțului H, solidarizate prin puntea disulfidică L — H. El conține ca atare situsul combinativ, dar este lipsit de zona moleculară pe care se fixează complementul. Porțiunea din lanțul H care participă la alcătuirea fragmentului Fab a primit denumirea de fragment Fd. Fragmentul Fc, format din domeniile C_H2—C_H4, ale ambelor lanțuri grele, solidarizate prin puntea disulfidică H — H, cuprinde situsul molecular pe care se fixează complementul.

— Pepsina scindează molecula de Ig tot în zona de balama, dar într-un punct situat carboxiterminal în raport cu puntea disulfidică dintre lanțurile H, determinînd separarea unui fragment mare $F(ab')_2$, care cuprinde cele două fragmente Fab unite prin puntea disulfidică H — H (fig. 20.20).

În funcție de intensitatea atacului pepsidic, se mai obțin fie numai peptizi scurți, fie și un peptid de dimensiune importantă, analog fragmentului Fc, care a primit denumirea pFc.

— Plasmina scindează molecula de Ig într-un punct situat și mai aproape de capătul carboxiterminal al lanțului H, în domeniul C_H2, determinînd separarea unui fragment care a fost denumit Facb.

Molecula de Ig, așa cum a fost prezentată, poate avea forma de monomer tetrapeptidic sau de polimer al formei monomere :

— IgG, IgD, IgE sînt totdeauna monomere ;

— IgA poate fi monomeră (tipul seric) sau polimeră (tipul secretor) ;

— IgM este totdeauna pentameră.

Solidarizarea monomerilor în moleculă polimeră se realizează prin punți disulfidice, precum și cu ajutorul polipeptidului J. Piesa secretorie, adeseori ușor disociabilă datorită fixării ei predominant noncovalentă pe molecula de IgA, nu are rol de solidarizare, ci de protecție moleculară.

Biochimia funcțională a Ig poate fi discutată conform zonelor funcționale ale acestora ; din punct de vedere funcțional, unele zone moleculare prezintă o importanță aparte.

Situsul combinativ (paratopul) este zona de „recunoaștere" și de interacțiune moleculară cu determinantul antigenic (epitopul) ; în alcătuirea lui intră circa 10 — 20 de aminoacizi din zonele hipervariabile ale domeniilor V_L și V_H. Deci, în alcătuirea situsului intră doar circa 1% din numărul total de aminoacizi care fac parte din structura moleculei de Ig. Se pare că el rezultă din juxtapunerea conformațională a aminoacizilor zonelor hipervariabile și apare ca o adîncitură pe suprafața Fab. Hipervariabilitatea caracteristică secvențelor de aminoacizi din aceste zone moleculare reprezintă substratul material al multiplelor configurații sterice pe care le poate prezenta situsul combinativ, corespunzător variatelor configurații sterice pe care le pot prezenta zonele moleculare ce conferă specificitatea de Ag. Se consideră că, prin varianța aminoacizilor care intră în compunerea paratopului, SI are posibilitatea de a discrimina 10^9—10^{12} configurații antigenice diferite. Rezultă că discriminarea imunologică este (aparent) relativ grosieră, în raport cu infinitatea de structuri biochimice cu care vine în contact SI. Este posibil ca această relativă lipsă de capacitate discriminativă să stea la baza unor fenomene de imunitate încrucișată (vezi și p. 286).

Suma paratopilor unui SI constituie *repertoriul SI*, care se consideră că este complet. Aceasta înseamnă că SI poate răspunde, prin formare de receptori antiantigen (de ex., Ig) specifici la orice moleculă

existentă în univers, incluzînd chiar și moleculele pe care sistemul nu le-a întîlnit niciodată *înainte** (Coutinho, 1980).

Situsul combinativ posedă proprietăți antigenice chiar pentru liniile genetice pure, formînd determinanți idiotipici sau *idiotopi* (*I*) denumire ce a fost dată acelor structuri care, împreună cu paratopul (*P*) formează specificitatea imună caracteristică zonei moleculare hipervariabile a Ig; *P* și *I* formează o *structură idiotipică* (pentru alte amănunte, vezi p.269). Precizăm că numai unii determinanți sînt localizați în zona situsului de combinare a anticorpilor; localizarea nu este exclusivă. Aceasta înseamnă că idiotipul întreg include setul de determinanți antigenici ai Ig situați în regiunea variabilă a anticorpului. El este particular fiecărui individ aparținînd unei specii și dependent de specificitatea anticorpilor. Determinanții idiotipici pot fi comuni mai multor clase diferite de anticorpi (de ex., IgG, IgD și IgM), cu o condiție: să aparțină aceluiași individ; rar, ei sînt localizați pe aceeași clasă de anticorpi care aparțin unor indivizi diferiți.

Ig posedă și un set de determinanți antigenici pentru alți indivizi situați pe suprafața moleculelor de Ig ce poartă numele de *alotip*. El diferă de la un individ la altul, în cadrul aceleiași specii; sub acest aspect, alotipurile sînt aloantigene. Se descriu diferite alotipuri, diferența dintre ele exprimînd fie modificarea unui aminoacid pe lanțul greu (așa cum se întîmplă în sistemul Gm) sau pe lanțul ușor (așa cum se întîmplă în sistemul InV), fie modificarea fragmentului glucidic atașat Ig (așa cum se întîmplă în sistemul Isf).

De reținut că:

— un organism care elaborează anticorpi împotriva unui Ag poate sintetiza ulterior și anticorpi antiidiotip (față de proprii săi anticorpi) (vezi și cap. Reglarea funcționalității sistemului imun);

— receptorii de pe suprafața limfocitelor T activate de un Ag posedă același idiotip ca și anticorpii din ser și Ig de suprafață ale limfocitelor;

— toate lanțurile L și H care intră în alcătuirea unei molecule de Ig sînt identic structurate, iar situsurile combinative, indiferent de numărul lor, prezintă o singură specificitate de anticorp.

Situsul de fixare a fracțiunii $C1_q$ a complementului situat în domeniul C_H2. Forma monomeră a moleculei de Ig are aspectul (aproximativ) literei Y, cu situsurile combinative situate la extremitatea distală a brațelor. Zona moleculară aparținînd lanțurilor H, în care se realizează unirea brațelor literei Y, cu porțiunea ei dreaptă, a fost denumită zona de „balama" (*hinge*). Situată în domeniile C_H1 și C_H2, această zonă prezintă o mare flexi-

* Pentru a facilita înțelegerea unei astfel de aserțiuni, Jerne, în discursul ținut la Stockholm, la 8 decembrie 1984, cînd a primit Premiul Nobel pentru Medicină (Jerne, 1985), a făcut analogia între repertoriul imun și cel lexic; analogia se referă la paratopi, deci la regiunea hipervariabilă a Ig, ca la un vocabular care cuprinde nu cuvinte (acestea ar fi aminoacizii), ci propoziții sau fraze. În același mod cum o limbă se dezvoltă după ce s-a născut din alta (de ex., limbile romanice din latină), așa și repertoriul paratopic se dezvoltă „somatic" (vezi și cap. 19, *Ontogenia celulelor sistemului imun*). În această comparație, identificarea genelor celulelor-sușă ar fi expresia lingvistică a etimologiei SI. Asemănarea dintre SI și limbaj stă și în faptul că, o populație de celule imune plasate într-o cultură adecvată răspunde la un Ag fără alte ajutoare (ca în r-un organism complex), la fel cum un copil poate învăța limba oricărui teritoriu pe care se găsește. Biologic vorbind (Jerne, 1985), această ipoteză, a capacității de a învăța orice limbaj (incluzînd și limbajul imunității), înseamnă că acest limbaj trebuie să se găsească într-un anume fel codificat în DNA cromozomial uman. Dacă această ipoteză va fi verificată odată, ar însemna că lingvistica ar putea deveni o ramură a biologiei (Jerne, 1985).

bilitate şi, din punct de vedere funcţional, este deosebit de importantă. Ea cuprinde puntea disulfidică dintre lanţurile grele, zona de fixare a complementului, precum şi zona de atac a enzimelor proteolitice.

Clasele de imunoglobuline se stabilesc în funcţie de identitatea lanţului greu : IgG, IgM, IgA, IgD şi IgE (tabelele 20.X, 20.XI, fig. 20.23).

Tabelul 20.X.

Structura imunoglobulinelor de şoarece — relaţia dintre Ig de membrană şi Ig serice (numărul de aminoacizi în regiunile specificate)

Zona \ Clasa	IgM	IgD	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
Lanţul H	μ	δ	γ_3	γ_1	γ_2b	γ_2a	ε	α
Numărul de domenii	4+V	2+V	3+V	3+V	3+V	3+V	4+V	3+V
Zona de balama	0	35	17	13	22	16	0	14
Segmentul *spacer*	12	26	17	17	17	17	18	25
Segmentul transmembranar	26	26	26	26	26	26	26	26
Segmentul citoplasmatic	3	3	28	28	28	28	28	14
Segmentul *terminus*	20	21	2	2	2	2	8	20

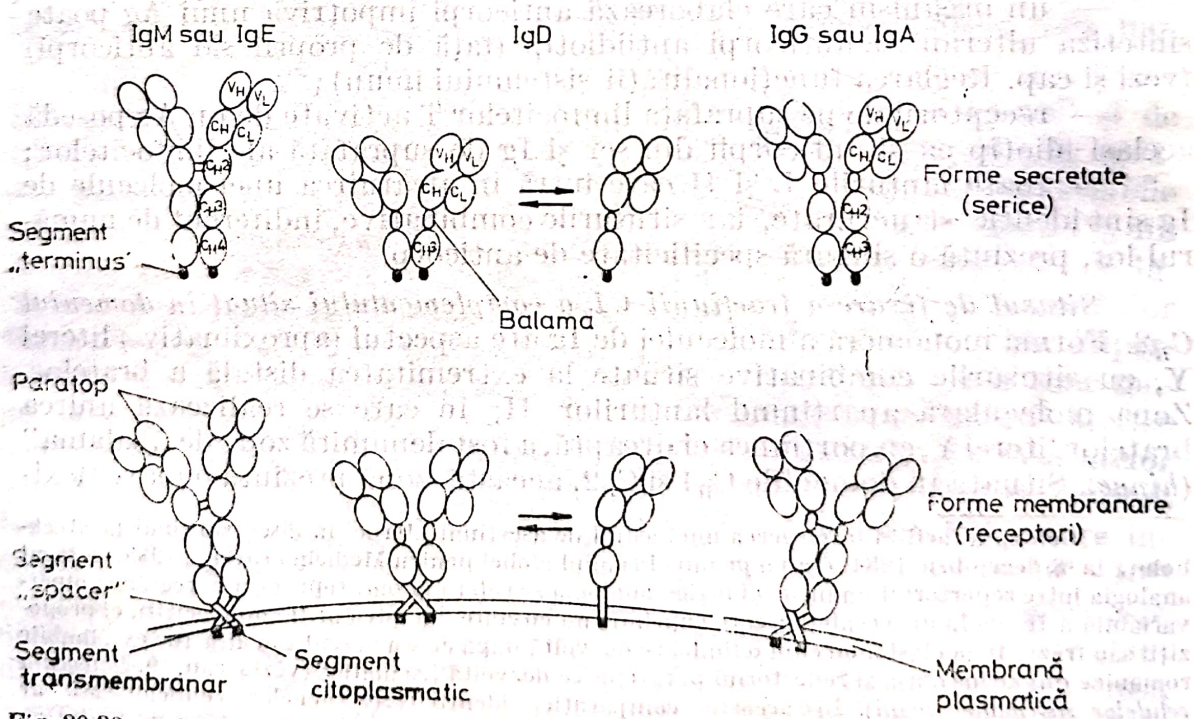


Fig. 20.23. — Structura claselor de imunoglobuline. Ig pot exista sub două forme : legate de celulele care le secretă, având funcţie de receptor pentru Ag, şi Ig circulante, în sînge, în limfă şi în diferite secreţii. Ig membranare, receptoriale, sînt formate din patru regiuni distincte : segment citoplasmatic, segment transmembranar, *spacer* şi lanţul propriu-zis al Ig, care conţine domeniile constante şi variabile ale lanţurilor H şi L. Ig secretată, serică, conţine două regiuni : Ig propriu-zisă şi *terminus*.

Tabelul 20. XI

Principalele proprietăți fizice, biochimice și biologice ale imunoglobulinelor

Clasa	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Greutatea moleculară	900 000	150 000	(160 000)n	180 000	180 000
Constanta de sedimentare	19	6,7	7—17	7,5	8,25
Lanțul greu H Greutatea moleculară	μ 70 000	γ 50 000	α 55 000	δ 65 000	ε 65 000
Conținutul în carbohidrați (%)	12	2—3	7—10	12	12
Markerii alotipici	InV	Gm, InV	Am, InV	InV	InV
Activarea complementului	++++	+++,-	+(tipul polimer)	—	—
Transferul transplacentar	--	+	—	—	—
Concentrația serică normală (mg%)	50—180	700—1600	100—400	3	0,016—0,02
Distribuția intravasculară (%)	70	44	40	73	?
Timpul de înjumătățire T $^1/_2$ (zile)	5	18—23	5—7,5	2,8	?
Rata zilnică a catabolismului (%)	11—19	5,8—6,9	25	37	?
Biosinteza (mg/kg corp/zi)	4—7	28—40	24—30	0,4	?

Imunoglobulinele G (IgG) reprezintă circa 50 % din totalul moleculelor de Ig din organism. Sînt monomeri, fixează și activează complementul și sînt singurele Ig care, traversînd placenta, sînt prezente la nou-născut. IgG sînt caracteristice „răspunsului imun umoral secundar". Ele conțin o fracțiune polizaharidică relativ redusă (3% din masa moleculară), formată din doi oligozaharizi, care se fixează unul de zona de balama și celălalt de asparagina 297 din domeniul C_H2. Lanțul greu γ se prezintă în patru variante structurale (γ_1, γ_2, γ_3, γ_4), care imprimă moleculelor de IgG aparținînd celor patru *subclase* (IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4) particularități de structură și funcție aparte (tabelul 20. XII, fig. 20.24).

Imunoglobulinele M (IgM) (fig. 20.8) se prezintă uzual în ser sub formă de pentamer (fig. 20.25); vizualizată cu ajutorul microscopului electronic, molecula de IgM are o formă caracteristică de „stea de mare"; ea este realizată prin asamblarea monomerilor într-un singur plan, atît prin

Tabelul 20. XII

Principalele proprietăţi biochimice şi biologice ale subclaselor IgG

Subclasa	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
Lanţul γ	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4
Numărul de legături sulfhidrilice H—H	2	4	5	2
Poziţia cisteinei din legătura H—L în zona $C_\lambda 1$	carboxi-terminal	amino-terminal	amino-terminal	amino-terminal
Ponderea în populaţia IgG din ser (%)	70	20	7	3
Markerii alotipici Gm	1,2,3,4, 7,8,9,17 18,20	8,9,23	5,6,10,11 12,13,14 15,16,21 24,25	4a şi 4b
Mobilitatea electroforetică	lentă	lentă	lentă	rapidă
Susceptibilitatea la hidroliză prin papaină	+	−	+	−
Susceptibilitatea la hidroliză prin pepsină	−	−	+	+
Reacţia cu proteina A din stafilococul auriu	+	+	−	+
Activarea complementului	++	±	++++	+(calea alternă)?
Transferul transplacentar	+	±	+	+
Sensibilizarea ţesutului cutanat heterolog	++	−	+	+
Fixarea pe macrofag	+	−	+	−

forţe noncovalente, cît şi prin punţi disulfidice. Structura ei cuprinde un disc central, delimitat de domeniile $C_\mu 3$ şi înglobează domeniile $C_\mu 4$ şi cinci braţe (separabile prin tratament pepsidic), terminate în V. Joncţiunea dintre domeniul $C_\mu 2$ şi $C_\mu 3$ prezintă o mare flexibilitate, asemănătoare zonei de balama a IgG. Punţile disulfidice, care solidarizează monomerii tetrapeptidici, se situează în domeniul $C_\mu 3$. Lanţul J se fixează prin intermediul unei punţi disulfidice de o secvenţă polipeptidică C-terminală, caracteristică lanţului μ, situată dincolo de domeniul $C_\mu 4$. Molecula de IgM conţine cinci fracţiuni polizaharidice, dintre care trei complexe şi două simple, fixate : una în domeniul $C_\mu 2$, două în domeniul $C_\mu 3$ şi una în domeniul $C_\mu 4$.

IgM sînt caracteristice „răspunsului imun primar" și formează o proporție importantă a receptorilor pentru antigen, prezenți pe membrana limfocitelor B imunologic competente.

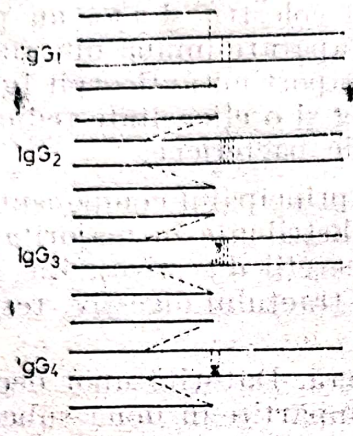


Fig. 20.24. — Schema structurii moleculare a subclaselor de imunoglobuline G. Liniile punctate reprezintă legături —S—S—. Numărul și modalitatea de aranjare a acestora definesc apartenența unei molecule de IgG la o anumită subclasă.

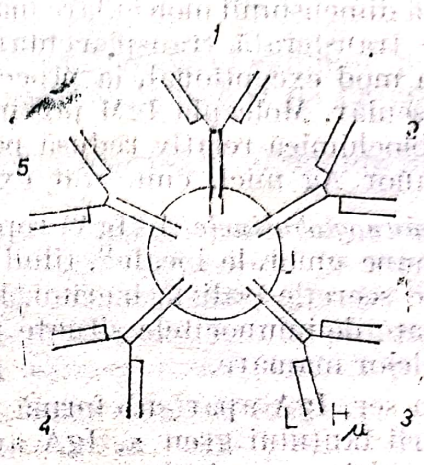


Fig. 20.25. — Reprezentarea schematică a pentamerului de IgM. L = lanț ușor; H_μ = lanț greu de tip μ; J = peptid J (*joining*).

Deși prezintă 10 situsuri combinative, valența macromoleculei de IgM în reacția cu Ag este, de obicei, cinci.

IgM fixează deosebit de activ complementul, probabil la nivelul domeniului $C_\mu 3$. De reținut că, o singură moleculă de IgM legată de Ag este capabilă să activeze lanțul enzimatic al complementului (spre deosebire de IgG care, pentru activarea complementului, necesită fixarea a minimum două molecule de anticorpi pe suprafața Ag) (tabelul 20.XIII).

Tabelul 20.XIII

Activități biologice ale unor clase de imunoglobuline

Clasă / Activitate	M	D	E	A_1	A_2	G_1	G_2	G_3	G_4
Fixarea complementului: — calea clasică	+++ (CH_4)	—	—	—	—	++ (CH_2)	+	+++	—
— calea alternă	+	—	+	+	+	+	+	+	—
Transferul placentar	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Legarea de celule fagocitare	—	—	?	—	—	+<5%	—	+<5%	—
Legarea de mastocite și bazofile	—	—	+++	—	—	—	—	—	?
Prezența în secreții	+	—	—	+	+	—	—	—	—
Atașarea de proteina A	—	—	?	—	—	+	+	—	+

Anticorpii IgM sînt, în reacţia de imunohemoliză, de 1 000 mai activi, şi, în reacţia de opsonizare sau în testele de protecţie antibacteriană, de 100—1 000 mai activi decît anticorpii IgG de aceeaşi specificitate. Datorită dimensiunii moleculare mari, IgM prezintă o difuzibilitate redusă : nu este transferată transplacentar sau în colostru şi nici nu participă, decît în mod excepţional, la procesele de apărare imună din afara spaţiului vascular. Molecula IgM prezintă (în raport cu anticorpii IgG) o aviditate biochimică relativ redusă pentru Ag şi o eficacitate redusă în blocarea unor Ag mici, cum sînt exotoxinele bacteriene.

Imunoglobulinele A (IgA) reprezintă principalul component al „apărării imune umorale locale", fiind bogat distribuite în majoritatea lichidelor de secreţie (salivă, lacrimi, lapte, secreţii digestive). Ele sînt activ sintetizate de imunocitele situate în zona tractului digestiv, respirator şi al glandelor mamare.

În ser, IgA apar sub formă monomeră. Datorită unor deosebiri ale structurii lanţului greu α, IgA au fost împărţite în două subclase, IgA_1 şi IgA_2 ; ultima prezintă o structură unică, neîntîlnită la nici o altă clasă sau subclasă de Ig : cele două lanţuri L nu sînt legate prin punţi disulfidice ci prin legături noncovalente de lanţurile H.

În secreţii, moleculele de IgA_1 sau IgA_2 apar într-o formă polimeră (fig. 20.26) ; solidarizarea monomerilor se realizează prin intermediul lanţurilor J, care se leagă prin punţi disulfidice de domeniul $C_\alpha 3$ al zonei Fc ; prin legături noncovalente şi, uneori, prin punţi disulfidice, piesa secretorie, sintetizată de celulele epiteliale ale organelor limfoepiteliale, se cuplează de polimerul IgA la nivelul spaţiului extracelular. Ea conferă moleculei de IgA rezistenţă la atacul enzimatic, condiţie esenţială pentru desfăşurarea activităţii de anticorp la nivelul mucoaselor.

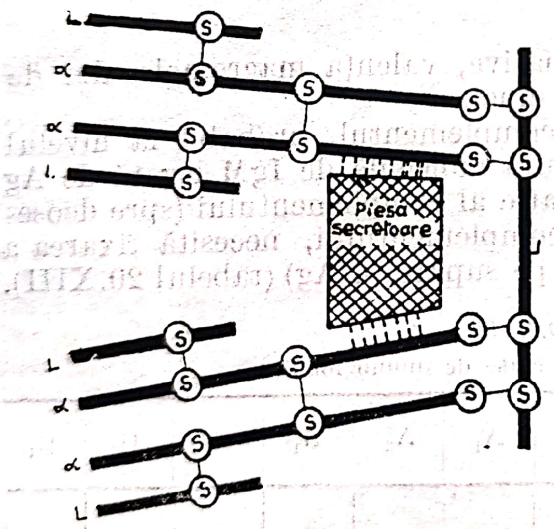


Fig. 20.26. — Schema structurii moleculare a unei imunoglobuline secretorii (IgA) dimere. Piesa secretorie face parte din receptorul pentru IgA al celulei epiteliale prin care Ig a trecut în drumul ei spre lumen. L = lanţ uşor ; α = lanţ greu de tip α ; —S—S— = legătură disulfidică ; J = lanţ J.

IgA activează lizozimul, în prezenţa căruia desfăşoară o puternică activitate bactericidă. În plus, unii atribuiau moleculei de IgA „secretoare" capacitatea de activare a complementului. În realitate, IgA agregate s-ar putea fixa pe suprafaţa granulocitelor şi ar activa calea alternă a complementului (tabelul 20.XIII).

Imunoglobulinele D (IgD) relativ puţin studiate (Blattner, 1984), au următoarele caracteristici :

— par a fi bogate în glucide ;

— pot forma substratul molecular al unei activităţi de anticorp ;

— îndeplinesc, la nivelul limfocitelor B (mai ales al celor din sîngele cordonal), rolul de receptor celular pentru antigen ;

— apariția IgD de membrană este o etapă importantă în ontogenia celulei B.

— în ser, IgD se prezintă în cantități infime;

— la nivel membranar, IgD prezintă diferențe față de celelalte Ig (prezintă forme de hemimonomer) (fig. 20.23);

— IgD diferă de celelalte Ig și prin aranjamentul exonilor (al codonilor funcționali din cadrul genei care codifică lanțul H de pe cromozomul 14, la om).

Potențial, aceste diferențe biochimice generează diferențe în funcțiile IgD, încă neelucidate. Se presupune că:

— IgD de membrană au fost găsite în cantitate mare la nivelul celulelor mature virgine (*pirming cells*), în schimb, lipsesc de pe celulele B mature, care au suferit deja un proces de „transformare blastică", adică la nivelul celulelor cu/de memorie. În acest context, IgD ar putea fi markerul care atestă diferențierea spre acel *memory status* (vezi și p. 147);

— IgD ar fi factori de stimulare a unor celule T helper;

— spre deosebire de IgD al rozătoarelor, care posedă două domenii, IgD uman posedă trei domenii în regiunea constantă (tabelul 20.X). Este un fapt care poate fi privit ca un important salt evoluționist cu semnificație încă necunoscută;

— IgD au fost găsite într-un titru crescut în febra recurentă, boală fără o cauză decelabilă, posibil supresată prin cortizonice. Semnificația creșterii IgD în aceste afecțiuni nu este clară (Van der Meer, 1984).

Imunoglobulinele E (IgE) (fig. 20.23) reprezintă suportul biomolecular al anafilaxiei. Domeniul C_4 al fragmentului Fc este astfel structurat, încît se poate atașa specific de o structură receptor de pe membrana mastocitelor și a leucocitelor polinucleare bazofile (tabelul 20.XIII). Cuplarea dintre Ag (alergen) și situsul combinativ al moleculei de IgE fixată pe mastocit are drept consecință dezorganizarea structurilor moleculare ale membranei celulei bazofile, urmată de eliminarea în mediu a granulelor bazofile, care conțin un număr important de molecule cu puternică activitate biologică: histamină, serotonină, bradikinină, heparină și factor chemotactic pentru leucocitele eozinofile (ECF-A).

Este evident că rolul biologic al IgE nu este cel de a declanșa procese anafilactice. Se pare că rolul acestor atît de controversate Ig este cel de acțiune antiparazitară (IgE cresc mult la persoanele infestate cu paraziți — viermi intestinali), fiind antigenul cu cea mai stabilă persistență în mucoasa și submucoasele tisulare (IgA, descrisă ca fundamentală în apărarea mucoaselor, este mai rapid catabolizată). Mai mult, local, la acest nivel, IgE au capacitatea de a se lega de celulele parazitare, ca și de alte celule (implicate în eliberarea de mediatori) (Woodbury, 1984). Ca și pentru alte Ig, sinteza IgE este dependentă de activitatea limfocitelor T_H — T_S. Limfocitele B, sintetizatoare de Ig, sînt chiar mai sensibile la activitatea supresoare a limfocitelor T decît alte celule B (Knauer, 1983; Konig, 1983).

Biosinteza imunoglobulinelor. Pentru realizarea unei capacități funcționale, o celulă B trece prin mai multe stadii în dezvoltarea ontogenică, în cursul cărora se organizează și se definitivează paratopul și structurile efectoare (vezi p. 99).

După definitivarea ontogenică, poate avea loc stimularea cu Ag (amintim că stimularea cu Ag self este fenomenul de bază în elaborarea unei Ig) și sinteza dependentă de activarea adecvată prin cele trei semnale amintite (vezi p. 157).

Catabolismul imunoglobulinelor. Îndepărtarea din organism a moleculelor de Ig se realizează pe cale metabolică; la individul normal, catabolismul se desfășoară în echilibru cu procesul opus de biosinteză. Evoluția globală a întregului proces poate fi apreciată cu ajutorul a doi parametri (tabelul 20.XI):

— semiviața ($T\ ^1/_2$), definită a fi timpul necesar scăderii la jumătate a concentrației sanguine a unei anumite specii moleculare;

— rata funcțională de catabolizare (K), definită a fi fracțiunea din cantitatea totală de Ig circulantă catabolizată în decurs de 24 de ore, exprimată procentual.

Viteza de catabolizare a IgG se află sub controlul unui situs molecular situat în domeniul C_H2. Rata de catabolizare a IgG este direct proporțională cu concentrația ei serică; este mult scăzută în hipoimunoglobulinemii și mult crescută în hiperimunoglobulinemii. De asemenea, este crescută la bolnavii febrili, după administrarea, peste titrul normal, de tiroxină sau corticoizi. Pentru IgM și IgA, parametrii cantitativi ai procesului catabolic sînt independenți de concentrația serică.

Sediul procesului catabolic pare a fi reprezentat de hepatocite, celule intestinale, renale și de elementele sistemului reticulohistiocitar; factorul comun tuturor este capacitatea lor de fagocitoză.

Eliminarea catabolică a moleculelor de Ig pare a nu se realiza întîmplător, ci secvențial, procesul de metabolizare interesînd, în primul rînd, moleculele „îmbătrînite". Încă nu este precizat ce înseamnă această îmbătrînire moleculară; pare sigur că, în timp, se produce „uzura funcțională" a moleculei de Ig, care atrage după sine o serie de modificări conformaționale.

Ulterior fixării pe receptorii specifici de catabolizare, de fapt pe RFc, Ig, devenite citofile, sînt preluate membranar prin internalizare. Catabolizarea are loc la nivelul lizozomului, sub acțiunea catepsinelor B, D și E. Însă acestea nu pot acționa decît dacă legăturile disulfidice ale moleculei de Ig au fost în prealabil anihilate prin reducere. Acest proces de „rupere" a legăturii disulfidice este catalizat de o proteindisulfid reductază situată în membrana celulară. Molecula de Ig lipsită de legături disulfidice este încorporată într-o veziculă micropinocitară care, unindu-se cu un lizozom, formează pinolizozomul, în care catepsinele lizozomale desăvîrșesc hidroliza polipeptizilor care intră în constituția Ig.

Funcția celulelor B. Funcția imunoglobulinelor. Ig reprezintă, prin excelență, efectorii moleculari funcționali specifici ai SI. Eficacitatea biologică a mecanismelor care au la bază activitatea Ig este foarte variată, dependentă de structura ei și în special de cea a regiuniilor sale cheie, Fab și Fc.

Funcția regiunii Fab. Funcția de bază a Ig, cea de anticorp, este de a se cupla cu Ag specific (funcție de ligand). Reacția biochimică antigen (epitop) — anticorp (paratop) are ca rezultat formarea complexelor imune.

Forțele de legătură între Ig și Ag sînt foarte slabe și acționează la o distanță redusă, stabilitatea complexelor imune datorîndu-se, mai ales, perfectei complementarități sterice dintre paratop și epitop. Energia de legare este suficient de mare pentru a asigura stabilitatea complexului numai în condițiile complementarității zonelor moleculare de reacție. Ele asigură, de fapt, marea specificitate a reacției dintre ligand (Ac) și Ag. Aceste forțe sînt necovalente și pot fi incluse în categoria acțiunilor nespecifice. Ele sînt de patru tipuri :

— forțe electrostatice născute din interacțiunea dintre doi radicali ionizați cu sarcini opuse (de ex., NH_3^+ din lizină și $-COO^-$ din acidul glutamic) situați față în față. Ele acționează proporțional cu pătratul distanței ;

— punți de hidrogen, care se creează între radicalii hidrofili ca —OH, $-NH_2$ sau —COOH, cu condiția ca distanța dintre aceștia să fie mai mică de 0,3 nm ;

— legături hidrofobe se stabilesc între suprafețe moleculare hidrofobe cu tendința eliminării moleculelor de apă dintre ele. Aceste legături reprezintă circa 50% din forța totală care asigură stabilitatea complexului imun (fig. 20.27) ;

— forțe Van der Waals (forțe intermoleculare cu acțiune generală), care depind de structura norului de electroni și de formarea momentelor dipol dintre două suprafețe moleculare juxtapuse. Ele acționează invers proporțional cu puterea a 7-a a distanței, deci numai în cazul unei perfecte complementarități sterice între moleculele intrate în reacție, care permite o mare apropiere a suprafețelor moleculare.

Menționăm că, pentru Ag proteice, în menținerea stabilității complexelor imune precumpănesc forțele hidrofobe, pentru Ag polizaharidice acționează legăturile de hidrogen, iar pentru haptene sînt importante forțele electrostatice.

Consecințele cuplării antigenului cu anticorpul sînt de ordin biochimic și biologic.

Consecința biochimică imediată a reacției dintre Ag și Ac este formarea complexelor imune. Structura acestora este, în mare măsură, dependentă de valența Ag și de raporturile cantitative dintre Ag și Ac. În condițiile reacției unui imunoser cu un Ag solubil se formează o rețea moleculară tridimensională complexă, în care moleculele de Ig alternează cu cele de Ag. Cu cît complexitatea produsului de reacție este mai mare cu atît tendința de precipitare este mai ridicată.

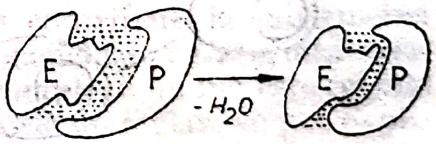


Fig. 20.27. — Interacțiunea hidrofobă dintre epitop (E) și paratop (P) în reacția antigen—anticorp.

În funcție de locul de formare, complexele imune sînt de două tipuri :

— complexele imune formate în circulația sistemică, în care Ig se leagă de Ag solubile ;

— complexe imune formate local, în care Ig se leagă atît de Ag solubile, cît și de Ag insolubile (în acest din urmă caz, Ag ar putea reprezenta segmente din membranele celulare, de ex., din membrana bazală).

Funcțiile complexelor imune se realizează prin intermediul regiunii Fc a Ig. Ne referim la activitatea complementului și legarea de către celulele cu RFc.

Raportul dintre Ag și Ig în formarea complexelor imune este un factor esențial în funcționalitatea generală a complexelor imune și al modului în care acestea determină viitoarele reacții în fluxul antigenic:

— punctul de echivalență al reacției Ag — Ac definește raportul cantitativ al celor două componente, întreaga cantitate de Ag și Ac regăsindu-se în precipitatul ce caracterizează rețeaua tridimensională în care moleculele de Ig alternează cu cele de Ag;

— în condițiile excesului semnificativ de Ag, se formează complexe imune Ag—Ac, Ag_2—Ac, Ag_3—Ag_2 mici, solubile, care nu fixează complementul și nu intervin în inflamație;

— în condițiile excesului semnificativ de Ac (fiecare valență a Ag este ocupată de o moleculă de Ac), se formează complexe largi, care activează complementul, sînt solubile și rapid fagocitate;

— în condițiile excesului moderat de Ag, complexele imune au o mărime intermediară, sînt solubile, fixează complementul, nu sînt rapid fagocitate, și rămîn în circulație.

Pentru diferitele situații amintite, complexele imune pot fi factori secundari de reglare a intensității sintezei și eliberării de Ig (de factori liganzi pentru Ag).

Se descriu două tipuri de acțiuni ale complexelor imune: stimulatoare și inhibitoare ale activității SI:

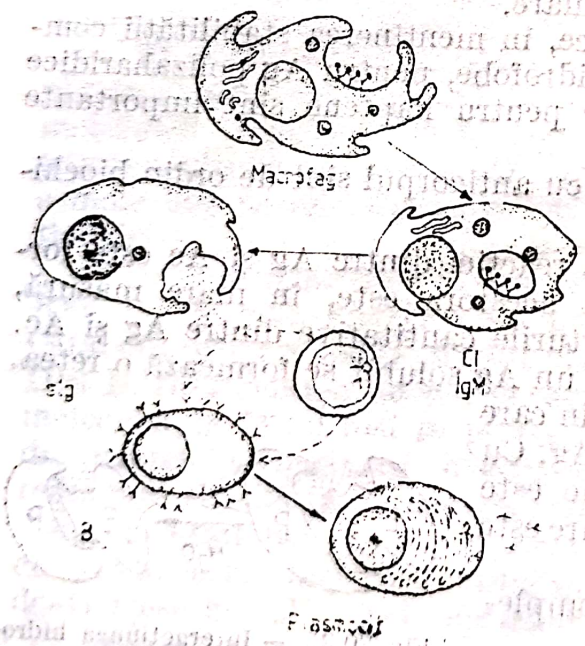


Fig. 20.28 — Mecanisme prin care se obține stimularea reactivității celulelor B prin complexe imune.
Macrofagul (APC) poate: fagocita CI, procesa și elibera subfragmente Fc care stimulează celulele T_H și B. CI formate din IgM reacționează cu celulele T_H ce poartă RFc, pentru a induce factori helper. sIg = imunoglobuline de suprafață; CI = complexe imune; IgM = imunoglobulină M; B = limfocit B.

1) acțiunea stimulatoare se realizează atunci cînd complexele sînt fagocitate de către macrofag prin liză enzimatică și cînd macrofagul eliberează fragmente de Fc, care s-au dovedit a avea acțiune stimulatoare asupra celulelor B și T (fig. 20.28);

2) acțiunile inhibitoare sînt mai complexe și se realizează în mai multe moduri (fig. 20.29) (Theofilopoulos, 1983):

— blocarea Ag prin surplus de Ig. care conduce la scăderea posibilităților de prezentare a Ag cu scăderea în consecință a stimulării limfocitare;

— activarea celulelor T_S ce poartă RFc pentru IgG și care eliberează factori supresori;

— ocuparea nespecifică a RFc de pe celulele B, blocîndu-se astfel alți receptori, sensibili la acțiunea stimulatoare concertată a factorilor specifici (Ag) și nespecifici (limfokine) (vezi și procesul de *overrestriction*, p. 128);

— inhibarea nespecifică a celulelor B prin fenomenul de overcross-

ing la care complexul imun se leagă de celula B prin Ag. În felul acesta receptorii antigenici rămîn blocați, deci în imposibilitate de a fi excitați. În plus, Ig nu mai au cu cine se cupla. În această condiție, se combină cu determinanții idiotipici complementari (adică excită anticorpii antiidiotip) care au acțiune inhibitoare asupra celulelor efectoare.

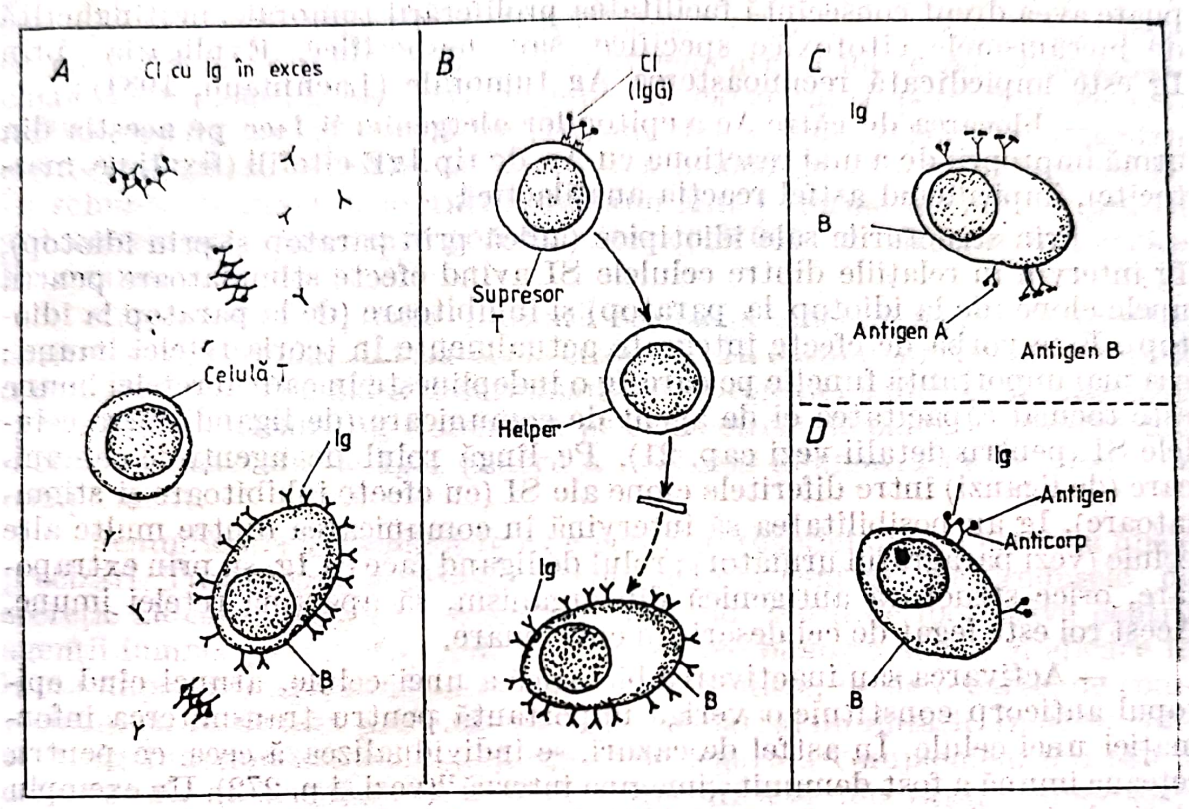


Fig. 20.29. — Mecanisme supresoare mediate de complexe imune.
A. Ag este blocat, apărat prin Ig (anticorpi), fiind astfel blocată și recunoașterea Ag de către celulele T/B ce posedă RAg. **B.** Activarea limfocitelor B supresoare ce poartă RFc de tip IgG, cu eliberarea în mediu a unor factori supresori. **C.** Inhibiție Ag nespecifică prin CI ce ocupă RFc de pe celula B. **D.** Inhibiție Ag specifică la nivelul celulei B în care Ag reacționează cu celula B prin Ig de suprafață (sIg) și Ac din circulație se combină cu Ig — antiId (Ac antireceptorul Ag de pe sIg), mod prin care se transmit semnale inhibitorii la celula B (vezi și reglarea Id— antiId)

Aceste activități ale complexelor imune contribuie la menținerea unui echilibru dinamic al rețelei imune. Este o concluzie cu atît mai valabilă, cu cît cantitatea cea mai importantă de complexe imune este cel mai frecvent formată din Ag self. Prin aceste fenomene de reglare se pot explica o serie de mecanisme legate de „toleranță".

Consecințele biologice sînt strîns legate de cele biochimice (în parte amintite) (Szegli, 1984):

Cuplarea dintre Ag și Ig poate fi urmată de:

— blocarea activității biologice a moleculei de Ag, în cazul în care epitopul se găsește situat în zona moleculară care asigură funcția biologică a Ag, sau în cazul în care o tranziție alosterică a acestei molecule afectează conformația situsului activ. În aceste condiții, blocarea conferă serurilor imune o eficiență impresionantă; ea anihilează efectul biologic al unor toxine bacteriene;

— blocarea determinanților antigenici aflați în structura copolimerului antigenic.

În consecință:

— blocarea poate sustrage Ag de la acțiunea mecanismelor unui alt tip de reactivitate imună. De exemplu, blocarea Ag tumorale prin Ig poate avea drept consecință facilitatea proliferării tumorale, nestingherită de mecanismele citotoxice specifice sau nespecifice. Explicația: prin Ig este împiedicată recunoașterea Ag tumorale (Lachmann, 1984);

— blocarea de către Ac a epitopilor alergenici îi face pe aceștia din urmă improprii de a mai reacționa cu Ac de tip IgE citofili (fixați pe mastocite), împiedicînd astfel reacția anafilactică.

Prin structurile sale idiotipice (adică prin paratop și prin idiotop), Ig intervin în relațiile dintre celulele SI avînd efecte stimulatoare pentru unele clone (de la idiotop la paratop) și inhibitoare (de la paratop la idiotop). Este vorba de efecte integrate actualmente în teoria rețelei imune: cea mai importantă funcție pe care Ig o îndeplinește în cadrul rețelei imune este tocmai capacitatea ei de agent de comunicare (de ligand) între celulele SI (pentru detalii vezi cap. 21). Pe lîngă rolul de agenți de comunicare (de liganzi) între diferitele clone ale SI (cu efecte inhibitoare și stimulatoare), Ig au posibilitatea să intervină în comunicarea dintre multe alte celule (vezi paragraful următor); rolul de ligand face ca Ig, și, prin extrapolare, orice structură antigenică din organism, să aparțină rețelei imune. Acest rol este legat de cel descris în continuare.

— Activarea sau inactivarea biologică a unei celule, atunci cînd epitopul anticorp constituie o verigă importantă pentru transmiterea informației unei celule. În astfel de cazuri, se individualizează ceea ce pentru rețeaua imună a fost denumit „imagine internă" (vezi și p. 272). Un exemplu clasic de imagine internă este LATS (*long acting thyroid stimulator*), Ig cu acțiune pro-TSH la nivelul tireocitelor și efect competitiv la nivelul receptorului. În aceste împrejurări, efectul este stimularea celulei.

Sînt însă cazuri în care prin Ig se observă inhibarea funcției unei celule. Cel mai frecvent, aceste cazuri au fost încadrate în categoria tulburărilor așa-numite de tip autoimun; inhibarea, pe această cale (prin Ig), este prezentă la un nivel cantitativ mai redus și în condiții fiziologice: ne referim la Ig cu acțiune antihormon (de ex. antiinsular) și antireceptor hormonal (de ex. antireceptor insular, gonadic etc.).

Funcția regiunii Fc. O consecință biologică a cuplării Ig cu Ag este reorganizarea interreacțiilor intramoleculare dintre diferitele domenii ale moleculei de Ig; reorganizarea se traduce prin deblocarea situsurilor din domeniile CH_2 ale IgG și IgM, de care depinde fixarea C_1q, eveniment biochimic care declanșează activarea sistemului complementar.

— O funcție posibil indusă prin legarea Ag de Ig (care se poate evidenția în mod obișnuit la nivelul Ig libere de o legătură imună) este cea legată de capacitatea fragmentului Fc al Ig de a se cupla cu celulele prin intermediul RFc de pe suprafața membranei celulare.

Efectul citolitic prin activarea complementului care reprezintă aspectul biologic cel mai important din punctul de vedere al capacității protectoare a reacției imune depinde nu numai de structura Ig fixată pe determi-

nantul antigenic al membranei celulare, ci și de configurația antigenică a acestuia. Pentru a se realiza activarea complementului, în cazul IgG este necesară fixarea spațial foarte apropiată pe suprafața celulei-țintă a cel puțin două molecule de Ig, ceea ce presupune o anumită densitate critică a determinanților antigenici pe membrană; dacă determinanții antigenici prezintă o densitate redusă pe suprafața membranei celulare, sînt necesare sute sau chiar mii de molecule de IgG pentru fixarea unei singure molecule de complement. Uneori, activarea complementului nu se poate declanșa, chiar dacă molecula de IgG dispune de capacitatea potențială de a o realiza. Astfel, serurile anti-Rh (D) sînt slab sau deloc hemolitice pentru eritrocitul uman, care posedă doar circa 30 000 de situsuri antigenice D. În schimb, imunoserurile anti-Forsmann sînt puternic hemolitice pentru eritrocitele de oaie, care posedă circa 600 000 de situsuri antigenice Forsmann.

Anticorpii IgM, care prezintă cel puțin cinci situsuri combinative active pe o moleculă, sînt puternic citolitici. În cazul unor Ag care prezintă o densitate superficială a determinanților antigenici suficient de mare (Ag „O" al salmonelelor, Ag Forsmann pe eritrocitele de oaie), este suficientă o singură moleculă de IgM pentru a declanșa imunoliza determinată de complement.

Semnificația generală a Ig ca efectori ai reacției imune necesită unele precizări. Tradițional, gîndirea imunologică era centrată pe produsele de secreție ale sistemului de limfocite B, în fond destul de inofensive pentru agenții imunoagresori. În realitate, elementele biologic active și eficace în lupta împotriva agresiunii imune sînt reprezentate, pe de o parte, de complement și, pe de altă parte, de efectorii celulari ai imunității. În acest context, Ig funcționează numai ca agent de legare a complementului sau a celulelor K, de orientare și de reglare specifică și adecvată, temporospațial, a acțiunii eficace a efectorilor menționați. Aria foarte redusă de eficacitate a seroterapiei este o ilustrare a considerațiilor expuse.

— O a doua funcție a regiunii Fc este cea de legare, prin intermediul ei, a Ig de celulele care conțin receptori pentru Fc. Aceste celule, extrem de numeroase, au capacitatea de endocitare a complexelor Ag—Ig prin fenomenul descris la p. 137, de internalizare și rozetare, prin legarea de RFc a macrofagelor (mai ales fixe) și a celorlalte celule cu proprietăți fagocitare.

Precizăm două aspecte de ordin teoretic:

— celulele fagocitare au capacitatea de a lega Ag, care apoi sînt procesate; legarea se face prin „opsonine naturale" care sînt Ig. Nu este încă precizat dacă Ag se leagă de celula care conține opsonine (Ig) sau dacă complexul Ig—Ag se leagă de RFc; primul caz a fost descris ca fenomen al imunității nespecifice, cel de-al doilea, ca fenomen determinant de o reacție specifică. Pînă la precizare, rămîn faptele, care arată că funcționalitatea Ig este de orientare ulterioară a Ag spre sisteme „specifice" sau nespecifice, care-l vor distruge complet;

— unele celule limfocitare *(null)* posedă RFc și acționează în sens citotoxic prin intermediul Ig. Fenomenul se petrece în cadrul ADCC (*antibody dependent cellular cytotoxicity*) și reprezintă o intricare funcțională la nivel efector dintre imunitatea „umorală" și cea „celulară".

Scanned with OKEN Scanner

FUNCȚIA EFECTOARE CELULARĂ SPECIFICĂ

Citotoxicitatea este o funcție asigurată de către celulele T_c activate specific, în contextul proteinelor MHC de clasa I, de către Ag. Activitatea citotoxică specifică este realizată prin legarea directă a celulelor T de determinantul antigenic stimulator, probabil prin receptorul pentru Ag (vezi p. 143). De cele mai multe ori, Ag este o celulă tumorală, o celulă infectată cu virus sau cu alt agent patogen.

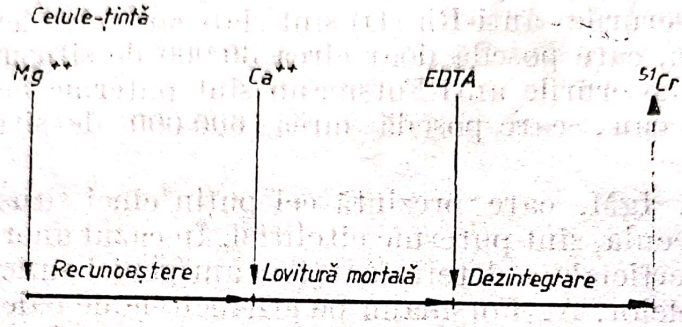


Fig. 20.30. — Etape în acțiunea limfocitelor citotoxice.
Distrugerea unei ținte are loc în 3 etape: 1, Mg^{2+} dependentă, de recunoaștere; 2, Ca^{2+} dependentă, de lovitură mortală și 3, de dezintegrare celulară, care nu este dependentă de vreun mecanism energetic (prin marcare cu ^{51}Cr se poate pune în evidență dezintegrarea celulară).

Citotoxicitatea, funcția distructivă propriu-zisă, este realizată în mai multe etape (fig. 20.30):

— legarea Ag dependentă de energia eliberată de ATP, de activarea cGMP și de prezența în mediu a Mg^{++};

— lovitura mortală" (*lethal hit*), independentă de Mg^{++}, dar dependentă de Ca^{++}; este o etapă care „programează" celula lovită (Ag țintă) la moarte. Se pare că mecanismul prin care se realizează lovitura mortală ar fi dependentă de prezența radicalilor liberi, mai ales de tip OH^-, generat de sistemul NADPH-oxidază.

În primele două etape de la nivelul celulei T_c, legarea și distrugerea celulei-țintă, a fost implicată o structură membranară numită T_{200} (Lefrançois, 1985).

— în etapa a treia nu mai este necesar nici un proces dependent de limfocitul T, etapa desfășurîndu-se independent de vreun proces celular; evidențierea ei se face prin marcare prealabilă a celulei-țintă cu ^{51}Cr, care este eliberat în mediu de către celula lezată.

Un element teoretic important privitor la mecanismul efector, al loviturii mortale, este legat de existența a trei tipuri de citotoxicitate celulară, la care se adaugă citotoxicitatea prin complement (fig. 20.31);

— citotoxicitatea prin T_c, celulă care leagă strict specific Ag;

— citotoxicitatea prin celula K implicată în ADCC, care leagă Ag numai după ce acesta s-a cuplat cu o Ig specifică;

— citotoxicitatea prin celule NK, celule care par a avea efect citotoxic, fără o anumită specificitate.

Mecanismele de acțiune sînt identice pentru funcția litică; diferit pare a fi modul de legare de celula-țintă și de markeri diferiți (Fast, 1981).

Unii autori descriu activități NK legate de limfocitele K; alții asemănă celulele NK cu limfocitele T_C, pentru că amîndouă acționează în lipsa receptorilor pentru fragmentul cristalin al Ig. În cadrul acestei controverse, amintim că cercetări mai vechi (Fast, 1981) subliniau asemănarea funcțională a celulelor NK cu celulele T_C; ambele distrug Ag, celula „țintă", prin legare directă, nu prin intermediar (de exemplu, celulele K implicate în fenomenul de ADCC) și nici nu distrug Ag prin intermediul complementului.

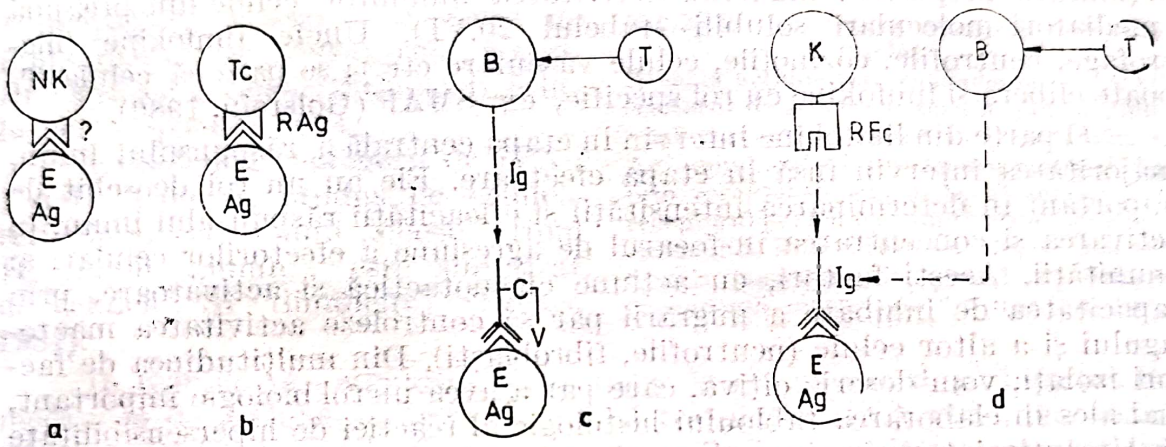


Fig. 20.31. — Forme de citoliză.

a. *Prin celule NK*: celula recunoaște direct Ag prin mecanism nespecific (? fără receptor pentru Ag). **b.** *Prin celule T* : celula recunoaște direct Ag prin receptori pentru Ag. **c.** *Prin complement*: limfocitul B sintetizează Ig de care se leagă complementul (C). **d.** *Prin celule K* (ADCC): limfocitul B sintetizează Ig de care se leagă limfocitul K prin receptorul Fc. E = epitop; B = limfocit B; limfocit T; T_C = limfocit T citotoxic; NK = celule natural killer; K = celula killer; RAg = receptor pentru Ag; RFc = receptor pentru regiunea Fc a Ig; C = complement.

Rezultă că, pentru a se lega de Ag, celula NK trebuie să recunoască la nivelul acestuia anumiți epitopi; s-a pus problema dacă recunoașterea este strict specifică, ca în cazul altor limfocite (T_C sau B) sau este nespecifică. Teoretic, apare că legarea se face specific; de curînd (Yanagi, 1985) s-a dovedit că celulele NK, la fel ca și celelalte celule T (T_C, T_H) posedă receptori de tipul celor pentru Ag. Această dovadă pare a confirma sugestia teoretică, conform căreia, celulele NK aparțin liniei T_C. În plus, s-a arătat că unele linii de celule NK, morfologic sub formă de LGL (*large granular lymphocytes*), devin mature prin transformare din anumite limfocite T mici, precursorii lor posedînd markeri $OKT3^+$ (la fel ca și T_H, T_S și T_C) (vezi p. 57), după un răspuns specific (Warren, 1984).

În rezumat, funcționalitatea celulei NK este cu precădere efectoare și îndreptată împotriva Ag (celulelor) tumorale. Pînă nu demult (Lachmann, 1984) se admitea că celulele NK acționează nespecific, fără recunoaștere specifică a Ag. Totuși, prin prisma celor afirmate și faptului că este greu de admis că o celulă nu distruge de aceeași manieră și alte celule modificate (de exemplu, limfocite) (Lachmann, 1984), se poate admite că limfocitul NK

recunoaşte specific structuri, care încă nu sînt clar reprezentate în spectrul Ag al celularităţii unui individ.

Limfocitul implicat prin eliberarea de limfokine în reacţiile imune tardive. O celulă interesantă din punct de vedere funcţional se dovedeşte a fi limfocitul T implicat în aşa-zisa imunitate întîrziată (*delayed immunity*) (Claman, 1982). Acest limfocit, care nu diferă morfologic de celelalte limfocite, a fost numit T_D; fenotipic, el se aseamănă extrem de mult cu limfocitele helper (este posibil a fi una şi aceeaşi celulă).

Limfocitul T_D activat specific prin Ag, posedă receptori specifici pentru Ag şi are ca principală capacitate cea de a elibera local limfokine, acţionează nespecific, inducînd activitatea anumitor celule din preajmă (mediatori moleculari solubili (tabelul 20.VI). Unele limfokine (macrofage, neutrofile, eozinofile, celule vasculare etc.); se pare că celula T_C poate elibera şi limfokine cu rol specific, ex. SMAF (Golstein, 1980).

O parte din limfokine intervin în etapa centrală a răspunsului imun, majoritatea intervin însă în etapa efectoare. Ele au un rol deosebit de important în determinarea intensităţii şi eficacităţii răspunsului imun, în activarea şi concentrarea în focarul de agresiune a efectorilor celulari ai imunităţii. Aceşti factori, cu acţiune chemotactică şi activatoare, prin capacitatea de inhibare a migrării par să controleze activitatea macrofagului şi a altor celule (neutrofile, fibroblaşti). Din multitudinea de factori izolaţi, vom descrie cîţiva, care par a avea un rol biologic important, mai ales în elaborarea tabloului histologic al reacţiei de hipersensibilitate de tip întîrziat şi, în general, în răspunsul imun prin mediere celulară:

— *Factorul de inhibiţie a migrării macrofagului* (*MIF*) imobilizează macrofagele care, întîmplător sau consecutiv activităţii unui factor chemotactic, se găsesc în focarul reacţiei imune. Această activitate specifică, de a inhiba migrarea macrofagelor, devine posibilă la o concentraţie de numai 1 — 10 mg/ml. Un număr de 10^{16} limfocite, în prezenţa Ag sensibilizat, elaborează 1 mg MIF pe zi. Macrofagele imobilizate pot desfăşura o activitate îndreptată împotriva Ag (mai ales a *Ag opsonizat* sau a macrofagului „armat" prin intermediul Ac specifici fixaţi pe receptorul pentru Fc), sinergică cu a imunocitelor de „curăţare" a focarului şi de eliminare a celulelor-ţintă lezate.

— *Factorul de armare specifică a macrofagelor (SMAF)* a fost evidenţiat în imunitatea antitumorală: limfocitele T sensibilizate cu Ag tumorale elaborează un factor solubil care conferă macrofagelor proprietăţi citotoxice faţă de celulele tumorale. Pare puţin probabil ca acest factor să fie elaborat numai în contextul restrîns al răspunsului imun la transformarea oncogenică. Evidenţierea SMAF este un fenomen teoretic extrem de interesant: armarea macrofagului (celulă nespecifică) contra unui Ag specific sugerează că un fragment al moleculei de SMAF ar conţine o regiune ligand pentrn Ag (fig. 20.32). Fenomenul se aseamănă cu cel de eliberare în mediu a receptorului imunoglobulinic după activarea celulei B. Oare SMAF nu este receptorul limfocitului T eliberat în mediu, receptor cu regiune Fab (cea de ligand pentru Ag) şi Fc (cea de legare de macrofag)? Răspunsul la întrebare ar putea fi afirmativ, dacă ţinem seama de faptul că SMAF conţine două molecule: una de 300 000 şi a doua de 50 000 daltoni; ultima seamănă mult cu complexul Ti.

Scanned with OKEN Scanner

— O limfokină importantă în etapa efectoare a răspunsului imun este *interferonul (IFN)*. Acesta reprezintă o familie de proteine, cu g.m. de 20 000—35 000 daltoni, produse de limfocite, unele celule epiteliale, macrofage și fibroblaști. Interferonul apare în mediu ca urmare a unui stimul antigenic de tipul unor agenți infecțioși (virusuri, richetzsii, protozoare) sau unei toxine bacteriene. Principala lui acțiune este aceea de inhibare a creșterii virusurilor, a multiplicării altor celule (fibroblaști, celule hematopoetice etc.).

Există două categorii de IFN : I și II. Tipul I, produs de celulele reticulare, este numit „clasic"; tipul II, numit „imun", este sintetizat de celulele SI (limfocite) (Drews, 1984).

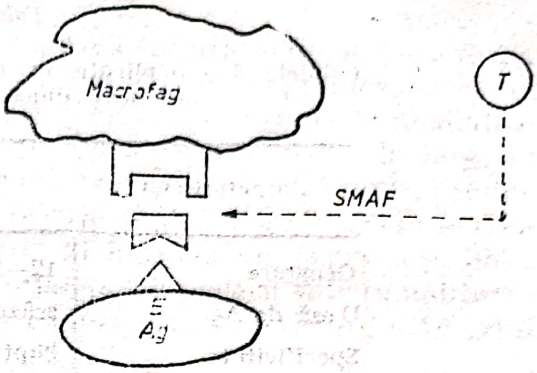


Fig. 20.32. — Acțiunea citolitică a macrofagelor.
Această acțiune este dependentă de SMAF (factorul de armare al macrofagului), limfokină care se interpune între macrofag și Ag, unind astfel ținta (Ag sau epitopul (*E*)) prin receptorul pentru Ag al celulei T și receptorul pentru o anumită structură a macrofagului. Prin mecanisme legate apoi de funcția fagocitară, în special cea oxigen-dependentă, macrofagul distruge ținta (Ag).

În reacția Ag—organism, IFN apare la cîteva ore după infecție. Ca mecanism de acțiune, se pare că inhibă translația RNA viral, blochează trecerea celulei din Go la G1 (Einat, 1985). Deși a fost descris ca proteină aparținînd compartimentului nespecific al SI, IFN este specific dacăl referim la gazdă; fiecare organism are propriul său interferon. Trebuie precizat, în același timp, că IFN este nespecific față de virusuri (Borečki, 1983) (sînt fapte care ridică din nou probleme legate de specificitate și nespecificitate în imunologie).

— *Limfotoxina* sau TNFβ *(tumor necrosis fator β)* (în opoziție cu TNFα, secretat de MØ), factor citolitic major efector, este recent implicată în imunitatea antitumornală; ea pare a fi codificată în regiunile I ale MHC (Müller, 1987).

Referitor la funcționalitatea celulei T_D, precizăm că în reacția de hipersensibilitate întîrziată, în care s-au evidențiat două momente, unul precoce și altul tardiv, există implicate două tipuri celulare (tabelul 20. XIV) (van Loveren, 1984 a).

— limfocitul T_{PCLF}, secretant al unui factor specific antigenic (asemănător cu SMAF), care are capacitatea ca, stimulînd specific celule macrofage și monocitare, să elibereze mediatori (cel mai important pare a fi serotonina);

— limfocitul T_{LK} răspunzător de secreția specifică de limfokine.

2. SUBETAPA NESPECIFICĂ

În subetapa anterioară se elaborează diferiți efectori celulari și umorali specifici, realizînd liganzi față de Ag (self sau nonself); prin intermediul liganzilor se formează complexe antigen—imunoglobuline sau anti-

Tabelul 20.XIV

Celulele T_D implicate în procesul de sensibilizare întîrziat (modificat după van Loveren, 1984 a)

Caracteristici	$T_{1(PCLF)}$	$T_{2(LK)}$
Generare	12—24 ore	3—4 zile
Doză de Ag	scăzută	crescută
Specificitate	haptenă	haptenă H_2
Fenotip	$Ly1^+$ $Qa2^-$	$Ly1^+$ $Qa2^-$
	v. vilosa neaderent	idem
Radiații	insensibil	sensibil
T_SF	insensibil	sensibil
Nylon	neaderent	neaderent și aderent

gen—celule citotoxice, care conduc la activarea altor sisteme ce realizează distrugerea și îndepărtarea complexelor respective din mediul intern; îndepărtarea lor, în special a complexelor care au activat complementul (liza umorală) sau a țintelor distruse prin liză celulară, este efectuată de către sistemul de celule fagocitare cu funcție relativ nespecifică: ele pot fagocita numeroase complexe antigen — factori specifici, aparent indiferent de structura Ag și a factorului imun în cauză. Fenomenul prezintă, totuși, o oarecare specificitate. Astfel, în categoria celulelor fagocitare, eozinofilele fagocitează complexe cu Ag parazitare, spre deosebire de macrofage sau PMN, care fagocitează alte grupe de Ag.

Celulele aparținînd așa-zisului compartiment nespecific al imunității sînt circulante (neutrofilele și macrofagele) și fixe; acestea din urmă fac parte din sistemul mononuclear macrofagic atașat epiteliilor digestiv, al ficatului, al splinei etc. Activarea unora din aceste celule se face încă din prima etapă a funcționalității SI (fig. 17.10), etapa care coincide cu pătrunderea Ag în mediul intern. De aici concluzia: celulele fagocitare ar acționa prin catabolizarea nespecifică a Ag nonself; dar celulele fagocitare pot răspunde la acțiunea Ag nonself numai datorită faptului că se calchează pe modelul intern de existență a SI (respectiv al celulelor imune). Se sugerează astfel că și respectivele celule nespecifice aparțin rețelei imune și că ele se află sub controlul reglator al balanței clonale ($T_H - T_S$).

Subetapa nespecifică a efectorilor imuni poate fi cronologic împărțită în:

— faza moleculară, în care are loc, pe de o parte, distrugerea Ag, liza, respectiv moartea acestora și, pe de altă parte, activarea unor factori moleculari ai celulelor nespecifice, cu rol de „măturător" (*scavanger*);

— faza celulară, în care celulele fagocitare își exercită funcția specifică datorită activării lor atît de către moleculele elaborate în faza anterioară, cît și schimbărilor din mediul intern induse de aceste molecule.

a. FAZA MOLECULARĂ

Există numeroase molecule care pot activa specific celulele fagocitare. Aceste molecule apar în mediu chiar în prima etapă de prelucrare a Ag (vezi p. 134), cînd are loc eliberarea din macrofag a mulțime de mediatori chimici (monokine) (tabelul 20.III), care acționează extrem de larg, în cadrul funcționalității SI, în prima și apoi în a doua fază. Mai mult, produc activarea altor sisteme de „protecție" a organismului, care intervin în coagulare, fibrinoliză, sistemul antihipertensiv al kininazelor (vezi și p. 389).

Dintre aceste molecule, cele mai importante pentru funcționalitatea SI, care se activează în cele mai multe cazuri prin reacția Ag—Ac, sînt cele ce aparțin sistemului complementar.

Complementul este un sistem de factori prezenți în serul normal, activat prin interacțiunea dintre Ag și Ac care, ulterior, mediază apariția unui număr de fenomene biologice semnificative. El aparține sistemelor denumite „cascade enzimatice" de tipul sistemului de coagulare și de fibrinoliză, ca și sistemului generator de kinine, toate caracterizate prin elaborarea unui răspuns amplificat și rapid, generat de stimulul declanșant.

Sistemul complementului este principalul mecanism efector umoral al răspunsului imun, responsabil de eliminarea agenților nonself, în general, și a celulelor eterologe în special (Gillilard, 1983). El este compus dintr-un număr de 15 factori moleculari, ce alcătuiesc secvența de activare (tabelul 20.XV), și trei factori inhibitori, care asigură stabilitatea și limitarea cantitativă a intensității reacțiilor. Cei 15 factori sînt grupați în două secvențe independente, de tip cascadă enzimatică (calea „clasică" și calea „alternativă" de activare a complementului), cuplate cu un sistem enzimatic de generare a unui conglomerat molecular complex, cu efect distructiv asupra structurilor lipidice bistratificate ale membranelor biologice.

Factorul molecular care leagă cele două sisteme și care constituie placa turnantă a întregii secvențe de activare a complementului, este cel denumit C3. Aflat în ser într-o concentrație de peste 1 g/l, este, după albumină, imunoglobuline și transferină, cea mai abundentă proteină prezentă în torentul circulator. Întrucît activarea lui poate fi realizată și de alte enzime proteolitice (trombină, plasmină, tripsină, catepsină), esteraze ale legăturii peptidice, serină/histidină, componenta C3 realizează legătura dintre complement și celelalte sisteme de cascadă enzimatică din organism (fig. 20.33). Acest fapt permite să se întrevadă posibilitatea activării complementului la nivelul focarelor inflamatoare, precum și în stările patologice marcate de hiperactivitatea sistemului fibrinolitic și de coagulare (vezi p. 386).

Secvența de activare a complementului (fig. 20.34) cuprinde trei etape: generarea enzimelor de activare (convertaze ale C3), activarea C3 și activarea secvenței finale și formarea complexului multimolecular cu efect citolitic.

Geneza convertazelor C3 poate avea loc prin activarea căii clasice sau a celei alternative a complementului.

— Calea clasică cuprinde (în ordinea activării lor) componentele complementare C1q, C1r, C1s, C4 și C2 și are ca rezultat formarea convertazei C3 și C4,2*, formată din cuplarea unor fragmente ale C4 și C2 (C4b și C2a),

* semnul—deasupra = moleculă sau complex activat.

Tabelul 20.XV

Principalele proprietăți ale componentelor complementului

Denumirea	Greutatea moleculară	Constanta de sedimentare (Svedberg)	Concentrația serică (μg/ml)	Mobilitatea electroforetică (pH 8.6)	Sensibilitatea 56°30'	Sensibilitatea NH_3	Sediul biosintezei	Structura (lanțuri polipeptidice)	Activitatea enzimatică după activare	Substratul	Compușii rezultați
C1q	400 000	11,0	150	γ^2	+	−	epiteliu intestinal	glicoproteină 6 subunități 3 lanțuri : A,B, C			
C1r	170 000	7,0		β_1	+ +	−	epiteliu intestinal	2	esterază	C1s	C1s
C1s	79 000	4,0	20	α	−	−	epiteliu intestinal	1	esterază	C4, C2	C4+C4b C2+C2b
C2	120 000	5,5	30	β_1	+ +	−	macrofag	1	C4b+C2a convertază C3	C3	C3a+C3b
C3	180 000	9,5	1 200—1 500	β_2	−	+	ficat	α(110 000) β (70 000)	convertază C5	C5	C5a+C5b
C4	240 000	10,0	450	β_1	−	+ +	macrofag	3(α, β, γ)	C4b+C2a, convertază C3	C3	C3a+C3b
C5	200 000	8,7	75	β_1	−	(+)	splină	2(α, β)			
C6	150 000	5,8	60	β_2	+	−	ficat				
C7	140 000	5,7	50—100	β_2	−	−	splină				
C8	150 000	8,0	50—100	γ_1	+	−	ficat				
C9	79 000	4,5	150	α	−	−					
IF	150 000		urme	γ_1							
P, properdina	187 000	5,2	10—20	γ_2				4 subunități	activează proGBC-aza	factor D	factor D activ
D, pro-GBG-aza	25 000	4,0	urme	α_2	−	−			activează C3PA	GBG (C3b, B)	Ba+Bb C3b, B
B, C3PA, GBG	80 000	6,2	100—200	β	+	−			convertază C3	C3	C3b+C3a

rezultate din clivajul enzimatic al acestor factori de către componenta $\overline{C1s}$ (activă).

Cascada enzimatică a căii clasice a complementului este declanșată de activarea componentei C1q, moleculă complexă, formată din 6 subunități identice; activarea se produce în momentul în care, consecutiv rema-

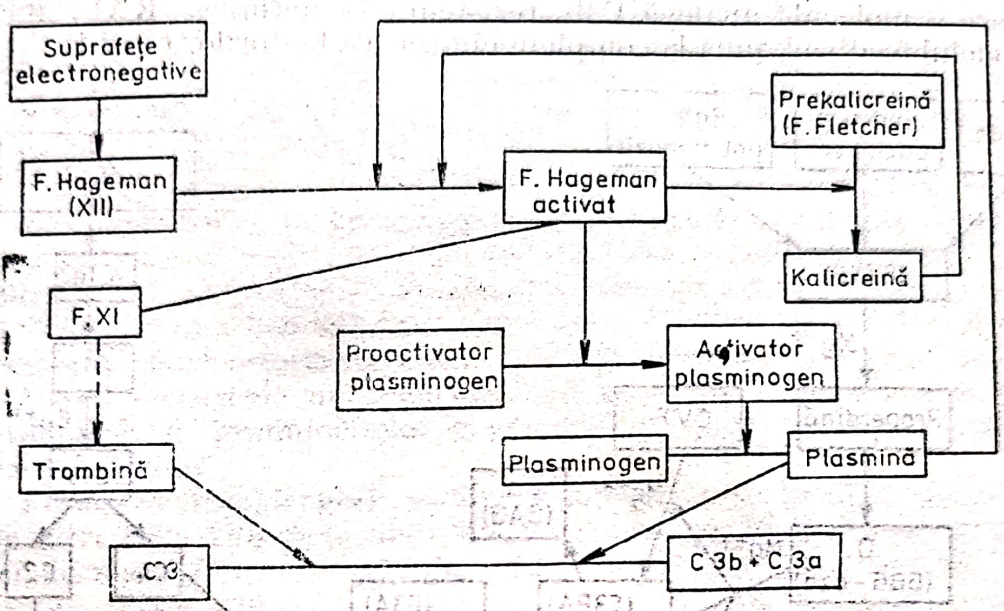


Fig. 20.33. — Calea alternă a complementului. Strînsele interrelații ce există între sistemul complementar și cascada coagulării și a kininazelor, precum și modalități de activare a componentei C3.

nierii interacțiunilor intramoleculare, ulterioare cuplării Ig cu Ag, situsul de cuplare din regiunea C_H2 a Ig cu complementul devine rigid și abordabil. Se produce cuplarea moleculei de Ig din complexul imun cu una din subunitățile moleculei Clq. Sînt susceptibile de a realiza cuplarea numai moleculele de IgG și IgM. Activarea C1q poate fi realizată de o singură moleculă de IgM, dar de cel puțin două molecule de IgG_1. Controlul molecular al activării C1q este asigurat de un inhibitor, alfa-2-neuraminoglicoproteină, inhibitor și al altor enzime proteolitice (plasmina, factorul Hageman activat).

Calea clasică este, prin excelență, calea de activare a complementului legată de răspunsul imun prin liganzi specifici. Întrucît, în general, răspunsurile imune naturale sînt îndreptate împotriva unor celule, evenimentele căii clasice de activare se desfășoară mai ales la nivelul membranei celulare.

— Calea alternativă cuprinde: factorii IF (de inițiere sau nefritogen), properdina, factorii D (de activare a factorului B) și B (proactivatorul factorului C3). Secvența de activare a căii alternative prezintă încă numeroase necunoscute; activarea poate fi declanșată de diverși produși polizaharidici ai microorganismelor (zimosan, dextrani, levan), endotoxine ale bacteriilor Gram-negative, IgA polimeră etc. Ca atare, deși mai puțin legată de liganzi specifici, calea alternativă are cu certitudine o anumită importanță în apărarea antibacteriană.

Un fenomen propriu căii alternative este realizarea unui sistem de amplificare a activării C3 printr-o secvență de tip feedback pozitiv, la care iau parte forma activă a C3 (C3b), factorii D și B. Acest ciclu se află

sub controlul unui factor enzimatic inhibitor, inactivatorul C3b (KAF = *conglutinatinogen activating factor*), care scindează factorul C3b în C3c și C3d, inactivi. După acțiunea KAF, factorul C3c devine capabil să se cupleze cu o substanță serică, denumită conglutinină (Fearon, 1980).

Un factor izolat din veninul de cobră (CVF = *cobra venom factor*), în realitate o moleculă analogă C3b, rezistentă la acțiunea KAF, menține activ ciclul feedback pînă la completa epuizare a factorilor C3 și B.

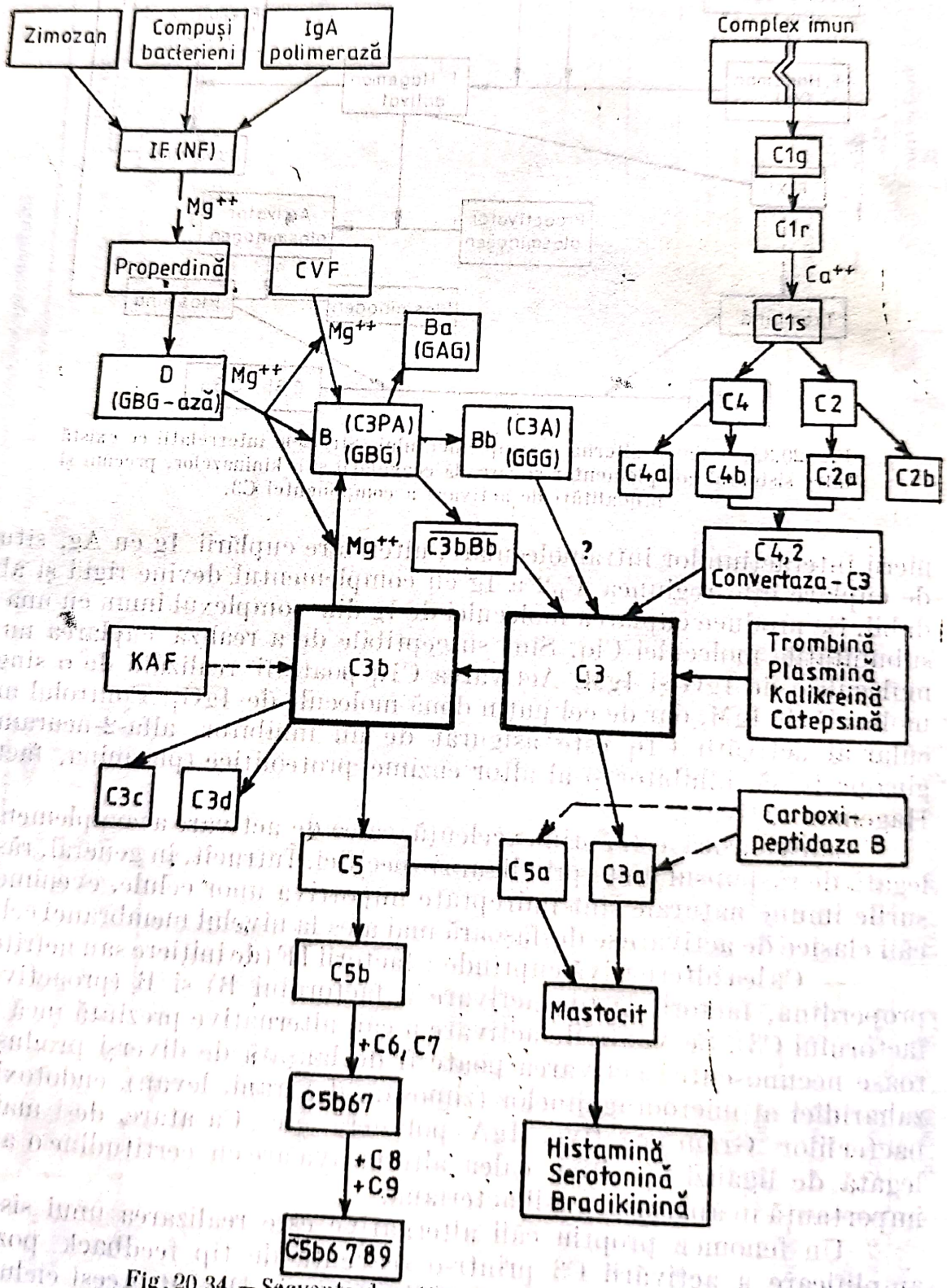


Fig. 20.34. – Secvența de activare a complementului.

Activarea C3 este evenimentul major din punctul de vedere cantitativ al secvenței complementare. La microscopul electronic s-a putut evidenția acest moment, prin apariția unui strat amorf, pe suprafața particulei purtătoare a determinantului antigenic care a declanșat răspunsul imun, de grosime apreciabilă, constituit, în special, din molecule de C3.

În esență, activarea C3 constă în scindarea de către convertaze (sau alte enzime proteolitice) (fig. 20.34) a unui fragment de mică greutate moleculară, anafilatoxina C3 (C3a). Fragmentul rămas este C3b, care este convertaza C5, determinînd prin activarea C5, declanșarea secvenței finale de activare a complementului și citoliza.

De o mare importanță biologică apare faptul că o serie de celule, cum sînt limfocitele și macrofagele, granulocitele neutrofile, eritrocitele și trombocitele, posedă receptori pentru C3b. Particulele sensibilizante, învelite în C3b, se fixează pe membranele acestor celule la nivelul receptorului. Fenomenul a fost denumit *opsonizare*, în cazul fagocitelor, și imunoaderență, în cazul celorlalte celule. Întrucît activează puternic fagocitoza, opsonizarea constituie un fenomen important de facilitare a activității macrofagelor și granulocitelor neutrofile, ca efectori celulari nespecifici ai reacției imune.

Formarea complexului molecular citolitic este inițiată de activarea C5 de către C3b. Din molecula C5, este scindat un fragment de mică greutate moleculară, C5a (anafilatoxina C5), restul fiind factorul C5 activat ($\overline{C5b}$). Acesta se cuplează cu componenta C6. Complexul $\overline{C5b6}$ se desprinde de pe membrană și, în mediu, se cuplează cu C7, formînd complexul trimolecular $\overline{C5b67}$, care se fixează din nou pe membrană; fixarea are loc pe un situs diferit de cel la nivelul căruia s-a produs activarea inițială a complementului; conferind complexului posibilitatea fixării pe membrane, biologice sau celulare, care nu sînt purtătoare ale determinantului antigenic ce a declanșat răspunsul imun. În final, membrana acestor celule, care pot fi „spectatori nevinovați" (*innocent bystander*) ai etapei efectorii a unui conflict antigen — anticorp, va fi sediul leziunilor caracteristice provocate de complement.

Complexul $\overline{C5b67}$, fixat pe membrană, se mai cuplează cu o moleculă de C8 și șase molecule de C9, formînd complexul $\overline{C5b6789}$, care determină leziunea caracteristică a membranei ce permite citoliza. Elementul esențial al complexului este componenta C8; componenta C9 poate fi înlocuită de alte molecule, fără ca complexul generator de citoliză să-și modifice activitatea. Nu se cunoaște mecanismul intim prin care complexul final realizează leziunea din dublul strat lipidic al membranei celulare; pare cert că mecanismul nu este de natură enzimatică.

Leziunea din membrană are forma unui canalicul în formă de pîlnie, cu un diametru de 7—10 nm. Observată frontal, leziunea are aspectul unui orificiu rotund, hipercromatic, înconjurat de un inel clar (uneori incomplet) avînd o lățime de 3 nm. Leziunea facilitează schimburile dintre interiorul celulei și mediu, forțele osmotice acționînd nestingherit; se produce o invazie masivă de apă în celulă, pînă ce membrana cedează, se rupe, realizîndu-se astfel citoliza (de natură osmotică) (Ruddy, 1983). În cazul în care în mediu se realizează o presiune coloid-osmotică egală cu cea intracelulară, citoliza nu se produce, singura modificare care are loc fiind trecerea, din celulă în mediu, a ionului de K.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de liză, activarea complementului mai poate avea și alte consecințe (tabelul 20.XVI):

Tabelul 20.XVI

Acțiuni ale proteinelor complexului complement

Activitate	Mediator
Aderență de celule	C3b, C4b
Chemotactism	C5a
Anafilaxie	C3a, C5a
Citotoxicitate	C5;6,7,8,9
Activare leucocitară	C3
Activare macrofag	Bb
Solubilizare complexe imune	C3b
Activare celule ce leagă complexe imune	C3b

— fragmentele C3a și C5a au proprietăți de anafilatoxină. Ele provoacă degranularea mastocitelor și PMN bazofile, cu eliberarea în mediu de histamină, serotonină, bradikinină etc., ce sînt rapid inactivate în ser de carboxipeptidază B; la nivel tisular, unde activitatea carboxipeptidazei B este slabă, anafilatoxinele complementului pot avea un anumit rol în fenomenele ce se produc în inflamație (vezi p. 386);

— fragmentele C4b și C3b sînt puternic aderente de membrane, favorizînd fagocitoza complexelor imune;

— complexul C5b67 are un puternic efect chemotactic pentru PMN neutrofile.

b. FAZA CELULARĂ

Urmarea activării complementului și a formării diverselor molecule complementare este activarea unui grup de celule (fixe sau mobile) a căror principală caracteristică este *fagocitoza*. Celulele mobile au cîteva proprietăți suplimentare care le fac apte să pătrundă în zonele de contact ale Ag cu mediul, contribuind, prin apariția lor, la procesul inflamator (în fond, o formă complexă de manifestare a receptivității SI). Fagocitoza este proprietatea unor celule, de dimensiuni variate, de origine medulară, numite, la modul general, fagocite, de a ingera și, cel mai des (dar nu totdeauna), de a omorî, respectiv a digera sau inactiva diferiți factori de agresiune biologică (microbi, resturi celulare etc.). Indiferent de localizare, caracteristica generală a celulelor acestui sistem fagocitar este abundența lizozomilor citoplasmatici (aparatul digestiv al celulei) și hialoplasma agranulară la periferie; aceasta din urmă este limitată de o membrană prevăzută

cu receptori variați, dotată cu mișcări amoeboidale și foarte bogată în ATP-ază (enzimă eliberatoare de energie). Aceste proprietăți membranare permit celulelor să adere la suporturi foarte variate și să îndeplinească funcția lor principală: fagocitoza. Precizăm că, indiferent de aspect, aceste celule prezintă o serie de caractere fundamentale comune tuturor celulelor care compun sistemul:

— de a recunoaște substanțe străine (nonself) organismului sau self, dar alterate, de a le fixa la suprafață, de a le ingera și digera;

— de a adera la suprafețe solide (sticlă, nylon, fibre de bumbac etc.);

— de a fixa anticorpi citofili, prin intermediul receptorilor pentru fragmentul Fc al unei molecule de Ig;

— de a coopera cu limfocitele T și B (vezi fig. 20.15) în procesele imune, de a fi „activate" sub acțiunea unor limfokine, de a fagocita complexele Ag — Ac, de a activa complementul, de a sintetiza anumite componente ale complementului etc.

Pentru a ajunge ca detritusurile, complexele imune etc. să fie fagocitate și pentru ca fagocitoza să se producă este necesar ca fagocitele să treacă prin mai multe etape de activare:

— chemotaxia (atracția prin elemente chimice: proteine, lipide, derivați de prostaglandine și leucotriene (Hoover, 1984);

— diapedeza sau ecotaxia (capacitatea de deplasare prin vas și de pătrundere la locul de contact al Ag cu organismul);

— motilitatea (capacitatea de mișcare pînă la locul din care s-au eliberat substanțele chemotactice);

— fagocitoza propriu-zisă.

Chemotaxia * adăugată la reacția de locomoție și chemokinezie *, presupune mișcare și polarizare funcțională spre un anumit teritoriu, orientare spre teritoriul respectiv contra gradient (Valerius, 1984).

Factorii care pot stimula chemotaxia sînt numeroși și de natură variată (tabelul 20. XVII): produșii de activare a complementului, endotoxine, complexe imune, sisteme kininogeneratoare, derivați ai colagenului, produși de origine bacteriană sau elaborați la nivelul țesuturilor infectate cu viruși ș.a. Există și agenți antichemotactici, reprezentați de diverși inactivatori de origine umorală sau celulară, inhibitori specifici ai migrării leucocitare și ai complementului (eliberați de leucocit în cursul fagocitozei) etc.

Chemotaxia se realizează în trei stadii:

— *Stadiul senzorial*, care presupune semnale și receptori specifici pentru fagocite.

— *Stadiul de transductor*, în care celulele trec informația senzorială către stadiul următor. Mecanismul prin care celulele traduc acțiunea factorilor chemotactici este încă destul de obscur: între altele, el implică fenomene de tipul aderenței celulare la substrat, acțiunea ionilor de calciu și de magneziu, gradul de deformabilitate celulară, modificările de suprafață ale

* Trebuie făcută distincția între *chemotaxie*, *locomoția întîmplătoare*, care presupune mișcare, fără relație cu un stimul și fără corespondență pentru o anumită direcție, și *chemokinezie*, care presupune o reacție specifică spre o anumită direcție, dar nu și trecerea peste un anumit gradient (Valerius, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XVII

Factori chemotactici

Factori (origine)	Structură	Funcție (stimulare)	Inhibiție	Inactivare	Asociere cu boala
ECF-A (mastocit)	Val-Ala-Gly-Ser-Glu (360—390 dal)	eozinofil neutrofil	Gly-Ser-Glu Val-Gly-Ser	aminopeptidaze carboxipeptidaze A	urticarie astm rinită urticarie
ECF (mastocit)	peptid 1 300— 2500 dal	eozinofil monocit neutrofile	necunoscută	necunoscută	
NCF (mastocit?)	proteină neutră 750 000 dal		necunoscută	necunoscută	urticarie astm anafilaxie
Lipid chemotactic	C17, FFA, HETE LTB, AA oxidat	neutrofile + eozinofile	ETYA, agenți nonsteroidici antiinflamatori	dehidrogenaze specifice	
Factor (necunoscut) Histamină (mastocit)	g.m. 111 dal	neutrofile H 1 eozinofil H 2 inhibine	H 1, H 2, anti- histaminice	histaminază	astm alergie rinită urticarie mastocitoză
LTB_4	leucotriene	stimulare PMN	ETYA	—	
C5a (calea clasică și alternă a complementului)	proteină bazică 17 000 dal				
$\overline{C567}$ (calea clasică și alternă a complementului)	proteină complexă 435 000 dal				
Fibrinopeptide (calea coagulării și fibrinolizei)	30 000—50 000 dal				

* FFA = acizi grași liberi; H1, 2 = receptori histaminici tip 1, 2; PMN = polimorfonucleare; HETE = acid hidroxieicosatetraenoic; ETYA = acid eicosatetrainoic; ECF — A = factorul chemotactic al eozinofilelor; NCF = factorul chemotactic al neutrofilelor.

Scanned with OKEN Scanner

celulei prin rozetarea membranelor datorită acțiunii PLA_2, activarea unor sisteme enzimatice (în special a esterazelor, transmetilazelor și ciclic-nucleotidazelor) (Schaffner, 1982).

— *Stadiul efector*, care se realizează printr-un anume nivel funcțional al organitelor contractile (microtubuli și microfilamente actinomiozinice) și o anume dispoziție a sistemului de susținere a celulei (modulat, în special, de metaboliții ciclici ai nucleotidelor).

Diapedeza și motilitatea caracterizează proprietatea de mișcare, atît în circulație, cît și în țesuturi, numai a fagocitelor mobile. Ele presupun existența unui aparat actinomiozinic extrem de eficient și a unui proces de reciclare a receptorilor (Bretscher, 1984). Activarea diapedezei și motilității depinde, în special, de guanilat ciclază și de generarea de cGMP.

Fagocitoza. Procesul fagocitar propriu-zis este inițiat de contactul sau atașarea materialului particulat de fagocit, fie prin transportul acestuia pe cale sistemică (sanguină sau limfatică) spre teritoriile tisulare în care sînt prezente fagocite, fie prin migrarea fagocitelor mobile (granulocite sau monocite libere) spre locul unde se află cantonat agentul infecțios. Prima eventualitate este ilustrată de macrofagele din ficat, splină și ganglioni, care, prin endocitoză, debarasează și „clarifică" sîngele și limfa de elementele străine (corpi microbieni, complexe antigen—anticorp etc.); cea de-a doua constă în acumularea de granulocite în zona de invazie a agentului, de cele mai multe ori infecțios; aici participă activ, prin captarea elementelor străine, la reacția inflamatorie.

După stabilirea contactului dintre materialul particulat și fagocit și după realizarea unui anumit grad de adezivitate între cele două componente evoluția ulterioară a procesului devine dependentă de o serie de factori, cum ar fi metabolismul celulei fagocitare, natura suprafeței agentului infecțios, compoziția chimică a mediului extracelular, precum și natura fizică a substratului supus fagocitozei. Pînă nu demult, această fază era considerată ca un proces fizic pasiv, ținînd aproape exclusiv de tensiunea de suprafață a sistemului fagocit/microorganism. Actualmente, sînt demonstrate caracterul activ al procesului și importanța primordială a metabolismului fagocitului în producerea fagocitozei. Cu alte cuvinte, fagocitoza reprezintă un proces activ care consumă energie; de exemplu, consumul energetic necesar încorporării unei singure particule (de ex., polisteren) corespunde energiei conținute în 10^9 molecule de ATP.

Fagocitoza (fig. 20.35) se realizează în trei mari subetape: de adeziune sau legare a materialului de fagocitat; de ingestie și de distrugere sau digestie a materialului fagocitat. Aceste subetape sînt similare cu cele care se produc în prima etapă a funcționalității SI cu celulele APC.

Subetapa de legare (*adeziune*). Faza de legare rezultă din interacțiunea structurii care urmează a fi fagocitată cu factorii celulari și extracelulari (ai mediului în care se desfășoară fagocitoza). Studiul structurilor ce urmează a fi fagocitate a dus la concluzia că nu toate sînt fagocitabile în aceeași măsură. Mai exact, contactul dintre fagocit și agentul infecțios, precum și captarea acestuia, depind nu numai de tensiunea de suprafață a sistemului

Scanned with OKEN Scanner

celulă/germen, ci și de proprietățile de suprafață ale substanței particulate. Din acest punct de vedere, agenții infecțioși se împart în trei categorii:

— agenții considerați avirulenți — cum ar fi formele „R" ale pneumococului, anumiți streptococi lipsiți de proteina M sau de capsula de acid hialuronic — care nu necesită modificări speciale ale structurilor moleculare de suprafață pentru a se atașa de fagocit;

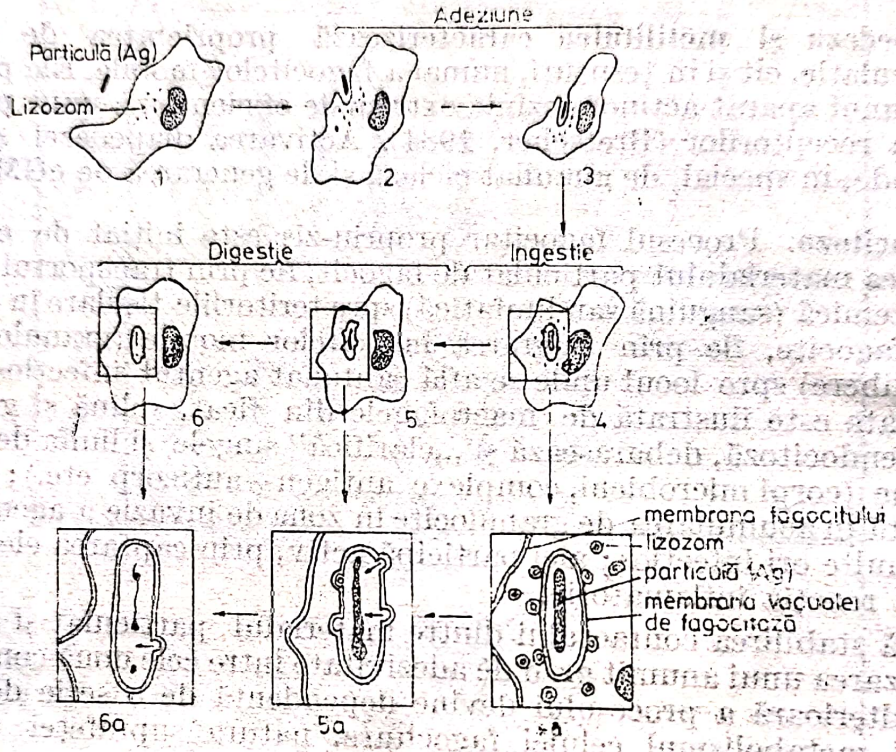


Fig. 20.35. — Etapele fagocitozei.
1. Apropierea de fagocit a particulei ce urmează a fi fagocitată; 2. Aderarea particulei de membrana fagocitului. 3. Invaginarea membranei fagocitului în jurul particulei. 4. Formarea vacuolei: 4a, alipirea lizozomilor de peretele vacuolei. 5. Formarea fagolizozomului: 5a, începutul digestiei particulei. 6. Dezintegrarea hidrolitică a particulei fagocitate: 6a, digestia particulei.

— agenții care nu sînt „captați" în prealabil fie de unii factori seric termomobili, fie de Ac (de pildă, stafilococul alb, bacilii coliformi etc.);

— germenii potențial virulenți și încapsulați, a căror suprafață le permite să se sustragă fagocitării, cu excepția cazului în care suprafața bacteriană este alterată de acțiunea unor anticorpi specifici.

Se presupune că în cursul procesului de adeziune are loc o combinare între un element chimic aparținînd structurii de suprafață a bacteriei (epitop) și un receptor celular din membrana fagocitului; receptorul ar putea fi un polimer în a cărui structură intră, în mod determinant, acidul salicilic. Un rol important l-ar avea și numărul de grupări tiolice libere din membrana fagocitului (vezi și p. 439).

Cei mai frecvenți receptori implicați în legarea complexelor imune sînt receptorii pentru regiunea Fc a Ig și receptorii pentru componenta

C3b a complementului. Cei mai numeroși receptori de acest fel se găsesc pe membrana celulelor SMF (Kimberly, 1983). Astfel, receptorul pentru Fc leagă acest fragment al IgG opsonizante. El pare a avea un rol însemnat în legarea anticorpilor citofili, care ar favoriza procesul de captare, fie prin formarea de complexe antigen—anticorp (cu activitatea consecutivă a întregii secvențe a complementului, cu efect citotoxic), fie prin modificări de suprafață ale agentului infecțios, care devine mai accesibil receptorilor de pe membrana fagocitului, fie prin marcarea Ag, ce poate fi „recunoscut" ca nonself de către fagocit.

O acțiune „activatoare" importantă o are și „tuftsina", un tetrapeptid (Thr — Lys — Pro — Arg) sintetizat în splină și legat în ser de IgG; la contactul cu granulocitul, determină elaborarea, la nivelul membranei acestuia, a unei leucokininaze. Aceasta, desprinzînd tuftsina de Ig și atașînd-o fagocitului pe un receptor specific (RT) (Bump, 1986), provoacă activarea fagocitozei.

Cinetica fagocitozei este condiționată și de unii factori de mediu, cum ar fi concentrația electroliților, reacția mediului (pH-ul), prezența unor cationi bivalenți și temperatura. De pildă:

— o concentrație salină a mediului inferioară celei normale determină o creștere a ratei de fagocitare;

— reacția optimală pentru activitate fagocitară maximă se situează la un pH între 6,0 și 8,0;

— substanțele cu acțiune chelatoare asupra cationilor bivalenți inhibă procesul fagocitar;

— un rol de seamă revine și factorilor fizici din mediu; fagocitele pot, uneori, capta agenții infecțioși încapsulați, în absență de anticorpi *in vivo*, proces ce nu se întîmplă *in vitro*.

Un receptor important în procesul de adeziune este receptorul C3b. Aceste componente C3b au capacitatea de legare de unii agenți patogeni, stimulînd adezivitatea prin calea alternativă a complementului. Adezivitatea și, în general, activitatea mediată de C3b, este suprimată de o enzimă (beta$_1$-globulina) prezentă în serul normal. Aceasta, scindînd C3b, legat sau liber, în C3c și C3d, aboleşte atît activitatea hemolitică și citolitică a convertazei C5, cît și activitatea factorului B (proactivatorul lui C3), componente ale căii alternative de activare a complementului.

Există substanțe care au proprietatea de a facilita și activa fagocitoza: unii detergenți, unele complexe polipeptidice bazice extrase din țesuturi (opsonine nespecifice), complement. În afară de opsonine și complement, în sens facilitant par să acționeze și histamina, bradikinina, cationii bivalenți etc. La acești factori se adaugă pH-ul mediului, care trebuie să fie slab acid, și temperatura (încălzirea ricketsiilor timp de o oră, la 56°C, facilitează adeziunea lor pe fagocite (vezi și cap 25. Reacția febrilă).

Deși favorizează adeziunea, anticorpii specifici nu sînt totdeauna necesari; ei nu intervin, mai ales, în fagocitarea bacilului tuberculozei, dar sînt foarte importanți în fagocitarea, de exemplu, a bacililor febrei tifoide.

Toate exemplele enumerate subliniază importanța naturii particulei de fagocitat (pneumococul este greu de fagocitat, datorită unui polizaharid particular care intră în structura membranei sale) în procesul de adeziune.

Scanned with OKEN Scanner

Legarea materialului de fagocitat de membrana celulară induce unele modificări funcţionale importante pentru ulterioara desfăşurare a proceselor :

— modificarea încărcăturii electrostatice de suprafaţă, cu activarea potenţialului transmembranar ;

— schimbarea (*Shift*) în calitatea ionilor intracelulari şi, în special, activarea „factorului sistolic" Ca^{2+}, urmată de eliberarea de energie ;

— activarea sistemelor enzimatice intracelulare (cGMP, PLA_2 etc.).

Subetapa de ingestie. Particula inertă sau vie pătrunde în citoplasma celulei fagocitare printr-o invaginaţie a membranei celulare, prin rozetarea membranei (fig. 20.35). „Buzele" acestei invaginări fuzionînd, se realizează o vacuolă (fagozomul), care conţine particula ingerată.

Faza de ingestie este dependentă de temperatura ambiantă şi de metabolismul energetic al fagocitului. Ea necesită cantităţi mari de energie furnizată de glucoliză (este suspendată de inhibitorii glucolizei : fluorul, iodacetatul etc.), un pH cuprins între 6 şi 7,2.

De regulă, germenii „înveliţi" sau opsonizaţi cu molecule anticorp sînt ingeraţi mai rapid, atît de granulocite, cît şi de macrofage. Procesul este însoţit de însemnate modificări metabolice legate de sursele de energie celulară ; creşterea consumului de oxigen (din care o bună parte nu mai este legată de schema clasică a transferului de electroni), stimularea glicogenolizei, a consumului de glucoză şi producerii de acid lactic. Totodată creşte turnoverul grăsimilor neutre şi al fosfolipidelor. Aceste modificări biochimice sînt însă, în mare măsură, independente de natura factorului înglobat. Ele reflectă mai degrabă o nevoie crescută de energie legată de procesul fagocitar propriu-zis şi de sinteza unor noi membrane lipoproteice. În special la macrofag, s-a verificat că sinteza componenţilor membranei plasmatice se desfăşoară proporţional cu cantitatea de material membranar care se invaginează în cursul fazei de ingestie.

Odată constituită, vacuola fagocitară migrează spre citoplasmă pînă cînd ia contact cu granulele lizozomale ; membranele granulelor lizozomale şi ale vacuolei fagocitare fuzionează, formînd o vacuolă digestivă, care este fagolizozomul. În acel moment, lizozomii îşi descarcă în mod exploziv conţinutul în vacuola care conţine agentul captat, iniţiind subetapa următoare.

Subetapa de digestie reprezintă finalul obişnuit, dar nu obligatoriu, al procesului de fagocitoză. După ingestie, particula poate fi digerată (cel mai frecvent), poate persista ca atare sau (dacă este un microorganism viu) se poate multiplica în fagozomi.

În rezumat, deşi majoritatea agenţilor infecţioşi sînt susceptibili de a fi inactivaţi şi distruşi după fagocitare, există unele categorii de bacterii (micobacteriile, listeriile, brucelele, unele salmonele şi pasteurele etc.) care pot supravieţui şi chiar se pot multiplica în citoplasma fagocitului (macrofagului). Acestea sînt cele care determină procese infecţioase cu caracter cronic, putînd vegeta în stare viabilă în ţesuturi vreme foarte îndelungată sub formă de „focare oculte" sau „dormante", care permit instalarea unei „imunităţi de infecţie" manifestă în cazul infecţiilor tuberculoase, bruceloase sau tularemice.

Scanned with OKEN Scanner

Evenimentele de „digestie" din cuprinsul fagolizozomului care condiționează soarta agentului infecțios încorporat sînt numai în parte cunoscute. Există totuși două categorii de mecanisme litice cunoscute (Cates, 1983) : oxigen-independente și oxigen-dependente.

Mecanismele independente de oxigen sînt o categorie filogenetică veche și, în cadrul ei, acțiunea litică este realizată de pH-ul acid și de enzimele hidrolitice active la pH acid (în condiții de anaerobioză).

Enzimele litice sînt conținute de două categorii de granule : unele „primare", azurofile, și altele „secundare", de trei ori mai numeroase, mai mici și mai puțin dense (Wade, 1983); primele conțin mieloperoxidază, lizozim, hidrolaze acide, proteine cationice și elastaze; ultimele conțin lizozim, lactoferină, proteine cationice, toate cu acțiuni litice față de materialele proteice și polilipozaharidice. Se pare că produsul de sinteză al granulelor secundare este destinat, în mare parte, eliminării extracelulare (tabelul 20.III).

Întregul complex enzimatic devine important în cursul stagiului tisular al fagocitului cînd, la nivelul aparatului Golgi și al reticulului rugos, au loc sinteze importante de glicoproteine, care conduc la formarea „corpusculilor digestivi". În afară de enzime, lizozomii PMN neutrofile conțin și substanțe cu putere bactericidă : fagocitina, (globulina labilă), leukina (polipeptid de origine nucleară), leucozinele A, B și C (cu efect antistafilococic), bactericidele antipneumococice etc. Acțiunea acestora este completată și de acțiunea altor factori cu calități bactericide; între cei mai activi sînt lizozimul sau muraamidaza și fagocitina.

— Lizozimul are capacitatea de a hidroliza extracelular (în mediu) peretele celular al germenilor, perete ce conține acid muramic. Germenii devin astfel sensibili la șocul osmotic. Germenii „rezistenți" (de exemplu, unele bacterii Gram-negative) pot deveni susceptibili la acțiunea conjugată a lizozimului și complementului, precum și a unor liganzi imuni (tip IgA).

— Fagocitina este activă față de numeroși germeni Gram-pozitivi și Gram-negativi; acțiunea ei se conjugă în fagocit cu cea a lizozimului.

Trebuie adăugată acțiunea bacteriolitică importantă a unor proteine cationice eliberate la nivelul granulelor, capabile să altereze permeabilitatea a numeroase bacterii (Gram-pozitive și Gram-negative); printre aceste proteine există BPICP (*bactericidal permeability increasing cationic protein*), care reprezintă circa 1% din greutatea unui PMN (Cantinieaux-Magrez, 1984). De asemenea, trebuie adăugată și acțiunea unor proteine „hemolitice" bacteriene, care, uneori, pot distruge fagozomul leucocitar, urmată de autoliza fagocitului; alteori, aceste proteine nu fac decît să stimuleze și mai eficient funcția leucocitelor.

pH-ul acid, un element important al mecanismelor oxigen-independente, este generat în cursul fagocitozei, prin formarea unor compuși metabolici activi (de exemplu, acidul lactic), care scade considerabil pH-ul vacuolei digestive.

Mecanismele oxigen-dependente sînt de două tipuri (Cantinieaux-Magrez, 1984) :

— independent de mieloperoxidază; în cursul lor pot fi distruse legături de tipul $-C=C-$, $-NH_2-$, acizi nucleici, enzime hemice, NADH/NADPH;

Scanned with OKEN Scanner

— dependent de mieloperoxidază (hemenzimă de 150 000 daltoni, ce ocupă 2% din greutatea unui PMN); în cursul lor sînt distruse, dar mai eficient, aceleaşi tipuri de legături, chiar în relaţie directă cu germenul (contact direct), prin cloramine şi cloramide (cu ajutorul grupărilor halid).

Ambele tipuri de mecanisme necesită un metabolism celular puternic aerob, cu sisteme enzimatice şi sisteme de control antioxidative. În cadrul acestora se formează un echivalent oxidant, care, cel mai frecvent, apare în cursul reacţiilor ce formează prostaglandine şi leucotriene cînd se face trecerea de la arahidonat la HPETE şi apoi la HETE (fig. 20.36 şi 20.37); prin intermediul echivalentului oxidant apar toţi ceilalţi radicali derivaţi din oxigen, esenţiali în fagocitoză. Producerea de radicali liberi derivaţi din oxigen se realizează pe două căi (fig. 20.38):

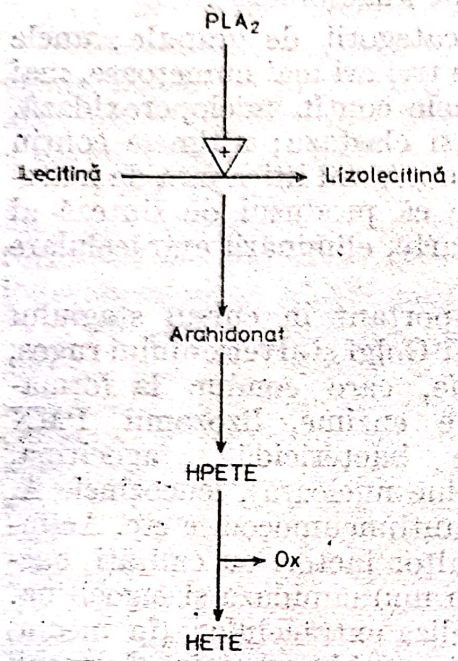


Fig. 20.36. — Generarea de radicali liberi derivaţi din oxigen prin intermediul unui echivalent oxidant.
PLA_2 = fosfolipaza A_2; HPETE = acid hidroperoxieicosatetraenoic; HETE = acid hidroxieicosatetraenoic. Formarea Ox duce la generarea de superoxid ($O_2^{\cdot-}$) şi radical hidroxil ($OH^{\cdot}$).

— prin cîştig de electroni: în care adăugarea unui electron la oxigenul molecular generează, într-o primă fază, superoxid ($O_2^{\cdot-}$) sau, în prezenţa hidrogenului, apă oxigenată; ulterior, superoxidul şi apa oxigenată formează radicalul hidroxil ($OH^{\cdot}$) şi oxigen molecular (fig. 20.39); radicalul hidroxil este cel mai puternic bactericid cunoscut, iar surperoxidul este cunoscut ca un puternic chemotactic;

— prin cîştig de energie: se formează oxigen „singlet" ($^1O_2$) cu două faze energetice de 22 kcal şi 37 kcal.

În cursul filogenezei, organismul a dobîndit sisteme care-l protejează împotriva eventualelor efecte distructive ale radicalilor liberi derivaţi din oxigen asupra propriilor ţesuturi şi asupra enzimelor proteolitice. Aceste sisteme sînt sistemul protector antioxidant şi sistemul protector antiproteolitic (Belloiu, 1985).

Sistemul antioxidant (tabelul 20.XVIII) conţine: superoxid, dismutază, catalază şi sisteme enzimatice legate de glutation (GSH), vitaminele C, A, E şi NADP, care participă concentric la realizarea unui baraj antioxidant favorabil, protector.

Acestea sînt mecanismele care concură la distrugerea totală a agenţilor patogeni.

Dacă particula ingerată este inertă (carbon, siciliu, azbest etc.), ea nu poate fi digerată, conducînd la apariţia unor reacţii inflamatorii caracteristice antracozei, silicozei, azbestozei etc. Există şi agenţi patogeni persistenţi, care nu pot fi distruşi, producînd infecţii latente; persistenţa lor se datoreşte fie lipsei unor factori cu efect bactericid, fie (şi) unor substanţe necesare bacteriilor pentru a se multiplica.

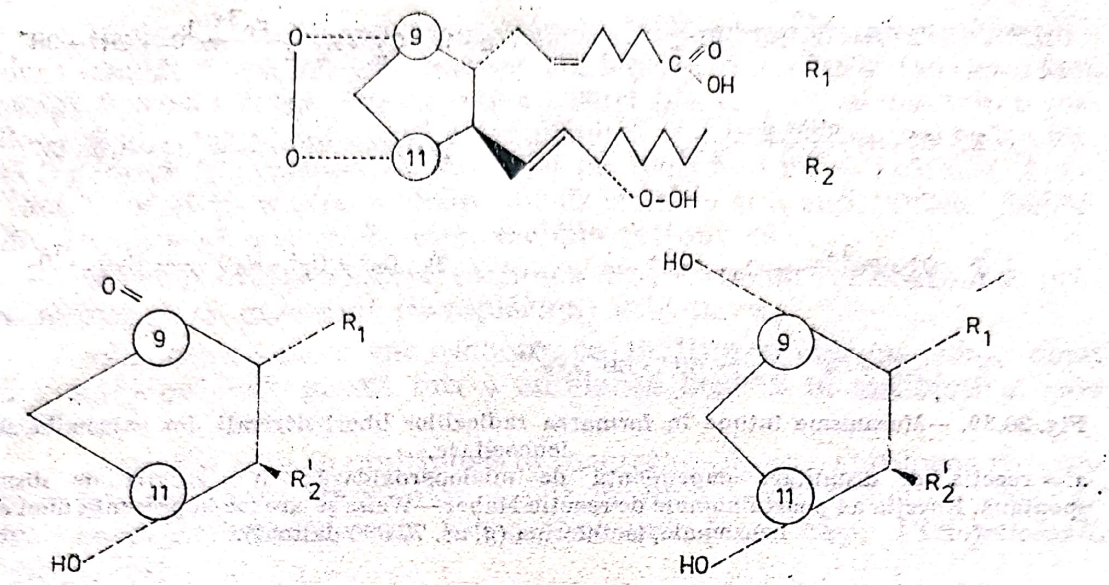


Fig. 20.37. — Structura prostaglandinelor (PG) E și F.
Din acidul arahidonic (fig. 20.46) în reacția prostaglandin sintetazei se formează un compus intermediar, endoperoxidat (cu o legătură —O—OH la C15 și un ciclu pentan), numit PG G (=HPETE) (sus), care elimină un echivalent oxidant și devine endohidroxid (PG H) (=HETE), ce trece apoi la PG E (stînga) și PG F (dreapta). Spre deosebire de R_2, R'_2 nu conține la C15 —O—OH, ci numai —OH; oxigenul eliberat va da naștere la un echivalent oxidant din care se vor forma apoi radicalii liberi derivați din oxigen.

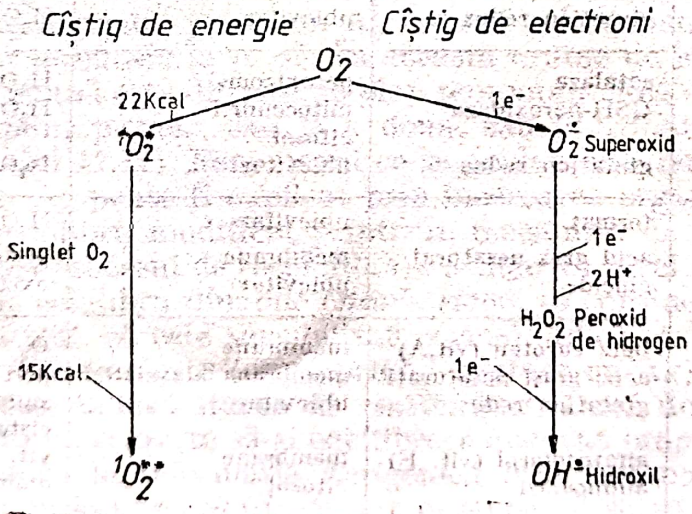


Fig. 20.38.—Formarea radicalilor liberi derivați din oxigen.
Funcția litică a fagocitelor este în mare măsură dependentă de mecanismele de generare ale radicalilor liberi derivați din oxigen (RLDO). Celula are capacitatea să formeze RLDO prin două mecanisme: cîștig de energie în care caz se formează oxigen singlet $^1O_2^*$ cu două trepte energetice, și cîștig de electroni, în care caz, într-o primă fază, se formează superoxid ($O_2^{\cdot-}$), apoi radical hidroxil ($OH^{\cdot}$). Radicalul hidroxil este cel mai puternic bactericid cunoscut, iar superoxidul, un puternic agent chemotactic. Tulburări în generarea acestor radicali pot fi întîlnite în numeroase afecțiuni ale celulelor fagocitare.

109234

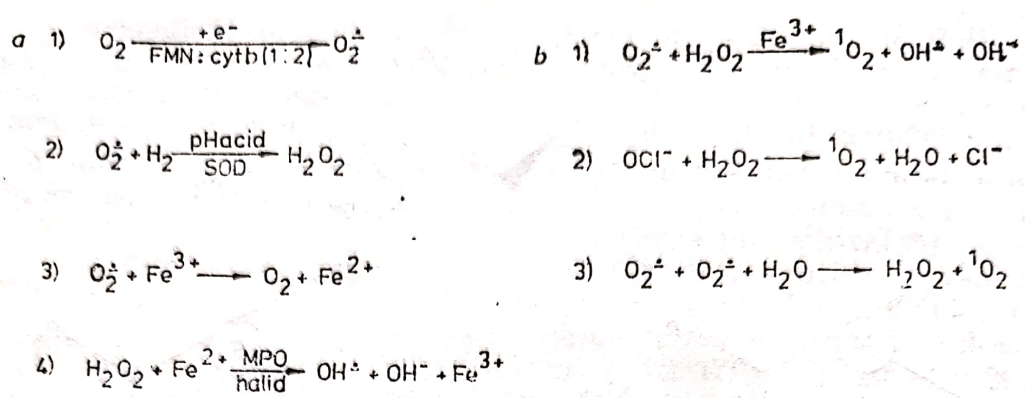


Fig. 20.39. — Mecanisme intime în formarea radicalilor liberi derivați din oxigen în celulele leucocitare.
a = reacția de dismutare dependentă de mieloperoxidază; b = reacția de dismutare spontană. Reacția a4 poartă numele de reacție Haber—Weiss și are loc în prezența unei enzime lizozomale, lactoferina (g. m. 77 000 daltoni).

Tabelul 20.XVIII

Principalele sisteme antioxidante (modificat după Perret, 1983)

Radical	Denumire	Localizare	Produși
$O_2^{\cdot-}$ Superoxid	superoxiddismutaza	mitocondrie	$H_2O_2 + O_2$
	ascorbat (vit. C)	citosol	H_2O_2
	glutation redus	ubicvitar	H_2O_2
H_2O_2 Peroxid de hidrogen Apă oxigenată	catalaza	peroxizomi	$H_2O + O_2$
	GSH-peroxidaza	mitocondrii	H_2O
	glutation redus	citosol ubicvitar	H_2O
$OH^{\cdot}$ Radical hidroxil	format	ubicvitar	$H_2O + O_2^{\cdot-}$
	acid gras nesaturat	membrane	peroxizi lipidici
	glucide	ubicvitar	oxizi glucidici
$^1O_2^{\cdot-}$ Oxigen „singlet"	beta caroten (vit.A)	membrane	O_2
	acizi grași nesaturați	membrana plasmatică	peroxizi lipidici
	glutation redus	ubicvitar	sulfone ale acidului cisteic
	alfatocoferol (vit. E)	membrane	vit. E oxidată
	aminoacizi	citosol	aminoacizi oxidați
$^1O_2^{\cdot\cdot}$ Oxigen „singlet"	H_2O	ubicvitar	$^1O_2^{\cdot}$

În condițiile scăderii rezistenței organismului, infecțiile latente se transformă în infecții clinic manifeste (tuberculoză, salmoneloză, bruceloză etc.).

De reținut:

— persistența particulei fagocitate nu este totdeauna nefastă: anumiți agenți infecțioși sau anumite Ag persistente contribuie la stimularea unui răspuns imun;

— bacteriile care persistă în fagocit sînt apărate de efectul antibioticelor: bacilul Koch, bacilul Hansen (b. leprei), *Salmonella typhimurium*, paraziții toxoplasmozei, numeroase virusuri (de ex., cel al hepatitei șoarecilor) și alți agenți infecțioși se multiplică în citoplasma macrofagelor; după ingerarea lor, fuzionarea vacuolei cu lizozomii nu se produce. Aceasta face imposibilă acțiunea enzimelor lizozomale și a substanțelor bactericide. În această ordine de idei, trebuie reținut că:

— în cazul toxoplasmozei, fuziunea dintre vacuolă și lizozom se produce numai dacă parazitul (toxoplasma) este mort;

— microorganismele menționate se multiplică în fagozom, chiar dacă macrofagul este plasat într-o ambianță bogată în antibiotice, care se stochează în lizozomi;

— bacteriile care se multiplică în macrofag (de ex., stafilococul), prezentînd proprietăți noi de virulență, pot produce septicopioemii, datorită migrării celulelor fagocitare în tot organismul (vezi cap. *Fiziopatologia infecției*).

II. FIZIOPATOLOGIE

Modalitatea de răspuns, normal sau anormal, privită prin prisma provocării organismului printr-un Ag nonself a fost menționată în cadrul controverselor discutate la p. 47. În această ordine de idei, reamintim că reactivitatea imună este diferită pe plan temporal, dacă este la prima provocare — răspuns primar, sau la a doua, sau la următoarele — răspuns secundar (tabelul 17.II). Fenomenul ce se evidențiază fenotipic după provocarea cu un Ag poate fi explicat prin încercarea organismului de a reechilibra un echilibru modificat printr-un mecanism de reglare idiotipică (fig. 21.1). Dacă procesul de reechilibrare atinge un nivel convenabil, adecvat, o stare de echilibru dinamic (*steady state*). se consideră că organismul acționează normal, că este sensibilizat normal, adică răspunsul este fiziologic; procesul se numește (după primul contact cu Ag) *sensibilizare*, iar în organism este indusă starea de *sensibilitate*. Dacă după contactul cu Ag, organismul nu reușește să-și echilibreze adecvat propriile idiotipuri cu care reacționează la informația antigenică (self sau nonself), starea indusă se numește *hipersensibilizare*, iar organismul se găsește într-o stare în afara normalului, numită *stare de hipersensibilitate*. Înseamnă că stările de hipersensibilitate caracterizează acele situații în care reactivitatea SI (prin mecanismele deja prezentate) este îndreptată împotriva structurilor proprii sau generează leziuni ale acestora, respectiv leziuni „autoimune".

Asupra acestor probleme nu există un consens unanim în ceea ce privește definirea termenilor, mai exact în ceea ce privește explicarea patogenică a apariției diferitelor stări de hipersensibilitate (alergie, atopie, hipersensibilitate imediată sau întîrziată). În acest din urmă sens, precizăm că în noțiunea de alergie — care este sinonimă cu cea de hipersen-

Scanned with OKEN Scanner

sibilitate — sînt cuprinse toate mecanismele şi stările induse de reactivitatea anormală faţă de Ag self sau nonself). Majoritatea autorilor (Berceanu, 1981 ; Mota, 1981a ; DEI, 1981 ; Myrvik, 1984 ; Moraru, 1984 ; Szentivanyi, 1985b) consideră că starea de alergie este diferită de cea de imunitate, aceasta din urmă fiind un proces fiziologic, în timp ce alergia, un proces patologic — adică o altă reactivitate.

Cu toate acestea, nu trebuie omise două aspecte esenţiale ale reactivităţii SI, care nu sînt reflectate în vechile cercetări în imunitate ce au determinat adoptarea termenilor amintiţi :

— funcţionalitatea SI se exercită, în primul rînd, faţă de Ag self şi nu faţă de Ag nonself (care, repetăm, au generat denumirile de sensibilizare şi hipersensibilitate) ; în acest sens, precizăm că permanenta stimulare a celulelor SI de către moleculele informaţionale self, care intră în raza de acţiune a SI, reprezintă principalul motor al reactivităţii celulelor SI (Wigzell, 1977) ;

— funcţionalitatea SI este rezultatul unui echilibru dinamic permanent şi continuu între diferitele clone de idiotipuri (Id) şi antiidiotipuri (antiId), care pot fi privite (şi trebuie privite) ca Ag self.

Pentru a defini cît mai exact noţiunea de alergie (sinonimă cu cea de hipersensibilitate) (DEI, 1981) s-au propus trei criterii (Middleton, 1983) : identificarea unui Ag specific ; stabilirea relaţiei cauzale între expunerea la Ag specific şi apariţia tulburărilor, respectiv leziunilor şi identificarea mecanismului implicat în apariţia tulburărilor, respectiv a leziunilor şi, consecutiv, a bolii. Sînt criterii care subliniază, încăodată, că alergia „iese" din cadrul normalului şi cuprinde totalitatea mecanismelor imune ce duc la boală. Aceste criterii, precum şi noile achiziţii din imunologie (cele referitoare la relaţiile Id—antiId) reflectă următoarele idei :

1) Identificarea unui Ag presupune, în fond, punerea în evidenţă a unei relaţii Id—antiId, adică evidenţierea relaţiei dintre antigen (antiId de tip imagine internă) şi receptorul pentru antigen (Id).

2) Stabilirea relaţiei cauzale dintre expunerea la Ag şi apariţia leziunilor necesită un proces foarte atent de obiectivare, pe de o parte, anamnestică, şi, pe de altă parte, de cercetare experimentală — laborator.

3) Identificarea mecanismelor implicate în apariţia bolii implică cunoaşterea în amănunţime a posibilităţilor evolutive ale unui Ag, de la pătrunderea lui în raza de acţiune a SI, adică implică luarea în studiu a etapelor de prelucrare antigenică ; în practica clinică şi de laborator, parcurgerea diagnostică a etapelor este de obicei inversă, de la efector (ieşire, etapa III), trecînd prin procesor (etapa II) spre intrare (etapa I).

Aceste idei duc la următoarele **concluzii :**

1) **Patologia imunităţii,** a reacţiilor alergice, va **trebui clasificată în funcţie de relaţia Id—antiId,** RAg—Ag, pornind de la clasificarea tipului de RAg elaborat de limfocitul B — adică Ig, sau elaborat de limfocitul T — adică Ti.

2) Izolarea de boli imune presupune un mare efort diagnostic şi de cercetare, cu mijloace sofisticate, şi, în general, nu la îndemîna oricui.

Scanned with OKEN Scanner

3) Orice Ag sau RAg poate fi greșit procesat, cu efect lezional asupra organismului*, la oricare nivel al funcționalității SI, astfel că în categoria afecțiunilor imunității pot intra toate acele tulburări generate de greșeli în exprimarea biologică a etapelor I, II și III.

A. FIZIOPATOLOGIA ETAPEI I

1. DEFECTE LA NIVELUL TRANSMITERII INFORMAȚIEI ANTIGENICE DE LA APC MACROFAG (MØ) LA CELULELE REGLATOARE (ÎN MOD SPECIAL LA LIMFOCITELE T_H)

Prin cercetări experimentale, s-a arătat că alterarea transmiterii informației antigenice s-ar putea produce prin:

a. Un defect în exprimarea genelor MHC la nivelul membranei; genele respective nu pot produce glicoproteinele de clasele I și II, iar Ag nu pot fi prezentate. Consecința posibilă: MØ nu pot lega informația antigenică, iar limfocitele T nu o pot distinge (2-ème Forum, 1984). Deși nu au fost identificate și nici exact specificate situații clinice care au la bază mecanisme de acest fel, s-a demonstrat (Rosenthal, 1980) că anumite droguri (de exemplu, citochalazin) au capacitatea de a bloca, la nivelul membranei macrofagului, mecanismul intim de formare a legăturii de tip *cell-to-cell* dintre macrofag și limfocitul T. Recent, s-au identificat clinic defecte în exprimarea genelor HLA asociate unor sindroame de imunodeficiență (Marcadet, 1985). La bolnavii de acest tip, ponderea unui astfel de mecanism în tulburarea funcționalității SI nu a fost lămurită.

b. Neexprimarea (internalizarea neadecvată) a glicoproteinelor MHC este un fenomen implicat în patogenia manifestărilor așa-numite de „autoimunitate" (vezi p. 297).

c. Imposibilitatea de cuplare a Ag MHC pe membrana APC a fost amintită la mecanismul numit de tip *nonresponder* față de un anumit Ag; fenomenul la care ne referim pare a fi mai complex, deci este posibil ca organismul *nonresponder* să aibă defecte la nivelul prezentării Ag (vezi p. 49, 129).

2. DEFECTE ALE MEDIATORILOR FAZEI I (IL-1)

Absența IL-1 se poate traduce prin incapacitatea APC de a stimula limfocitele T_H (etapa II), cu consecințe asupra apărării antiinfecțioase; această incapacitate poate fi urmare a două tipuri de presupuse deficite (încă neindividualizate clinic):

---

* Efect lezional asupra organismului prezintă și acele situații în care organismul nu poate răspunde adecvat la un Ag; de exemplu, o infecție prezentă în cadrul unui „deficit imun"; și această formă de boală poate fi astfel încadrată în categoria tulburărilor alergice, de tip hiperreactivitate sau hipersensibilitate (pentru alte comentarii vezi și concluziile de la cap. *Ontogenia celulelor sistemului imun*).

— lipsa în eliberarea (secreţia) în mediu a IL-1 şi
— lipsa în exprimarea, pe membrana macrofagului, a moleculei IL-1, recent evidenţiată (Kurt-Jones, 1985).

Excesul de IL-1 stă la baza reacţiei febrile (vezi p. 409).

B. FIZIOPATOLOGIA ETAPEI II

În această etapă intervine o serie de celule şi factori cu rol major în reglarea ansamblului funcţional al SI. Din acest motiv, aici vom schiţa numai cîteva aspecte de fiziopatologie a etapei II, urmînd ca prezentarea integrală a fiziopatologiei SI să fie făcută la finele capitolului *Reglarea funcţionalităţii sistemului imun.*

Alterarea funcţionalităţii celulelor T reglatoare poate fi consecinţa următoarelor modificări localizate : la nivelul recepţiei pentru Ag sau la nivelul eliberării de limfokine şi factori de supresie.

1. TULBURĂRI LA NIVELUL RECEPŢIONĂRII INFORMAŢIEI ANTIGENICE DE CĂTRE CELULA T (REGLATOARE)

Defectul poate fi localizat la unul din cei doi receptori implicaţi în recepţionarea primului semnal : receptorul pentru antigen şi receptorul pentru MHC.

a) **Defecte ale receptorului pentru Ag.** Deşi structura RAg este extrem de complexă şi puţin cunoscută, s-au descris situaţii patologice legate de tulburări la nivelul heterodimerului Ti sau al complexului T3.

— Există situaţii în care diferite celule *nu au exprimat pe membrană complexul T3* din structura receptorului pentru Ag, identificate, mai ales, în unele boli caracterizate prin deficit complex primar imun (Acuto, 1985). Există însă situaţii clinice de imunodeficienţe complexe (vezi p. 114) în care complexul T3 este exprimat, dar celula T (helper) nu poate răspunde la semnal. În aceste cazuri este lezat mecanismul de transmitere transmembranară a semnalului mitogen. În aceeaşi categorie de imunodeficienţe ar putea fi incluse şi unele situaţii, realizate în special experimental sau prin administrare de medicamente care blochează (probabil la nivelul structurii complexului Ti—T3) pătrunderea Ca^{2+} prin presupusele canale de calciu formate de structura RAg : de exemplu, ciclosporina (Acuto, 1985), care poate bloca proliferarea şi funcţia limfocitelor T, unele boli (categorisite ca „autoimune"), cum ar fi scleroza multiplă, dermatomiozita, poliartrita reumatoidă în care există tulburări ale transductului la nivelul complexului Ti—T3, similare cu cele induse de ciclosporină.

— *Defecte ale receptorului pentru Ag* (*complexul Ti*) au fost sugerate relativ recent în AIDS (*acquired immunodeficiency syndrom* = sindromul de imunodeficienţă dobîndită), în care limfocitele prezintă un defect intrinsec în abilitatea de a răspunde (de a recunoaşte) la Ag solubile (Lane, 1985). Se pare că defectul ar fi strict selectiv ; aceleaşi limfocite pot răspunde la unii mitogeni sau aloantigene. S-a sugerat (Kalish, 1985) că defectul s-ar datora unui tropism selectiv al virusului HTLV-III (*human T lympho-*

cytotrophic virus-III) asupra celulelor T_H (celulele care posedă markerul de membrană T4); mai mult, HTLV-III/LAV* se leagă specific de T4 (Klatzmann, 1984).

Cu toate că încă nu este stabilit faptul că defectul RAg este principalul mecanism patogenic care alterează funcționalitatea celulelor reglatoare T_H, este de presupus că în afectarea imună caracteristică AIDS (tabelul 20.XIX) acest mecanism ocupă o pondere extrem de mare.

Tabelul 20.XIX

Anomalii imunologice în AIDS (modificat după Seligman, 1984)

I. Tulburări caracteristice, cvasipermanente:
1, limfopenie
2, deficit selectiv de celule T — bazat pe reducerea cantitativă a subseturilor ce conțin T4 sau Leu-3 (helper)
3, scăderea sau absența fenomenelor legate de hipersensibilitatea cutanată întîrziată la Ag vechi sau noi
4, creșterea Ig serice, predominant IgG și IgA, la adulți și (incluzînd și IgM) la copii
5, creșterea spontană a secreției Ig a unei clone de celule B (activare policlonală)

II. Tulburări constante:
1, scăderea *in vitro* a răspunsurilor proliferative la mitogeni, antigeni, alo și autoantigeni
2, răspunsuri citotoxice întîrziate la NK sau T mediate
3, scăderea abilității de a crește sinteza Ig la Ag noi
4, alterarea funcției monocitare
5, creșterea nivelului de complexe imune serice

III. Alte modificări raportate:
1, creșterea nivelului alfa-interferon
2, prezență de anticorpi antilimfocit
3, prezență de factori supresori
4, creșterea nivelului beta-microglobulinei și alfa-1-timozinei; scăderea nivelului timulinei serice.

Izolarea unui defect în structura Ti s-a mai făcut și într-o boală congenitală, deficitul de PNP (purinnucleozid fosforilază), în care s-a evidențiat afectarea concomitentă a genelor care codifică PNP și lanțul alfa al heterodimerului Ti, aflate pe același cromozom (14) în strînsă vecinătate (Dembič, 1985). Aceasta presupune că patogenia de „imunodeficit" din lipsa congenitală a PNP nu ar fi datorată unei acumulări de cAMP, ci și unui defect intrinsec receptorial.

Defectul de RAg la nivelul celulelor T se presupune că ar fi produs de lipsa receptorilor și de alterarea regiunii hipervariabile a receptorilor.

Dat fiind structura complexă a RAg, care prezintă cinci componente, două pentru Ti, trei pentru T3, este greu de precizat care este ponderea fiecărui component în recepționarea informației antigenice sau dacă există defecte pure pentru Ag sau pentru receptorii pentru MHC.

b) **Defecte ale receptorului pentru MHC** (modificări legate de structura anti-T4). S-a dovedit prin markeri antigenici monoclonali că T4 este o moleculă auxiliară în funcționalitatea celulelor T_H, posibil legate de func-

* Pentru a unifica denumirile acestor virusuri, un comitet al OMS a hotărît (1986)] ca virusurile cu tropism imunologic să fie numite virusuri imunodeficitare umane (HIV = *human immunodeficiency virus*).

Scanned with OKEN Scanner

ționalitatea RAg (Acuto, 1985). De fapt, acest anti-T4 pare a fi structura care recunoaște moleculele de clasa II (Stohl, 1985).

Recent a fost evidențiat un sindrom caracterizat prin deficit de anti-T4, denumit „sindrom de deficit al epitopului T4" (Stohl, 1985). Manifestările clinice asociază lupusul eritematos sistemic și limfoadenopatiile, iar examenele de laborator, și lipsa în activarea celulelor B.

2. TULBURĂRI LA NIVELUL ELIBERĂRII DE LIMFOKINE ȘI FACTORI DE SUPRESIE

a) **Eliberarea de limfokine** reprezintă una din principalele funcții ale limfocitului T. Tulburarea funcției celulelor helper determină o multitudine de afecțiuni, în funcție de afectarea unei anumite limfokine. La această supoziție trebuie făcut un corectiv: numeroase limfokine sînt eliberate și de celulele T_D. Nu este precizat dacă celulele T_D nu sînt celule T_H cu acțiune în faza efectoare a SI sau dacă acționează independent (Van Loveren, 1984 a) și nici dacă tulburarea privește sinteza sau eliberarea unei limfokine de către un singur grup de celule specific sintetizatoare, sau dacă deficitul este prezent la nivelul mai multor populații limfocitare.

• *Tulburări ale OAF* (*osteoclast activating factor* =factorul activator al osteoclastelor) au fost grupate în deficite (scăderea sintezei/eliberării) și hiperproducție de OAF.

Scăderea sintezei/eliberării de OAF a fost implicată în patogenia osteopetrozei; deficitul a fost demonstrat experimental pe șoarecii op/op, care prezintă această boală (la om, cercetările sînt limitate). Deficitul constatat pe șoareci a sugerat că lipsa de OAF este un factor patogenic important al mielosclerozei cu metaplazie mieloidă la nivelul splinei și ficatului. Deși faptul nu a fost demonstrat direct, s-a constatat (Horowitz, 1984) că la nivelul osului interacțiunea dintre limfocite și macrofage este urmată de eliberarea de OAF și că remodelarea osoasă este reglată nu numai de hormonii reglatori ai calcemiei, ci și de factori imuni.

Hiperproducția de OAF a fost implicată:

— în patogenia hipercalcemiei (Peretianu, 1985 a), cu liză osoasă, în care au fost izolate, din diferite tumori, OAF sau OAF-*like peptides* (deși hipercalcemia tumorală este rară (Horowitz, 1984), ea nu trebuie omisă din diagnosticul hipercalcemiilor);

— în afecțiuni cu specific imun (mielomul multiplu, limfosarcoame);

— în alte afecțiuni care recunosc mai puțin o patogenie imună (boli ale peridonțiului, cancere diverse etc.).

• *Deficitul de IL-2* a fost intuit după folosirea cu succes terapeutic a supernatantelor ce conțin această interleukină în unele forme de imunodeficiențe, congenitale sau dobîndite, cum ar fi: sindromul Nezelof, deficitul imun sever combinat T/B, deficite variabile imune, boala Hodgkin, AIDS, arsuri, transplante etc. (Altman, 1984; Fauci, 1984; Schreier, 1984). Deficitul de IL-2 a fost întîlnit și după folosirea anumitor droguri de tipul ciclosporinei (Cohen, 1984a), cu efect asupra sistemului limfoid, precum și în unele infecții cronice ca tuberculoza (Ellner, 1986).

Una dintre cele mai actuale probleme de deficit IL-2 este cea pe care o ridică AIDS. În această boală, tropismul și localizarea HTLV I, II, III (= *Human T Lymphocytotrophic Virus* = virus cu tropism pentru

limfocitele T) la nivelul celulelor T_H scad IL-2 (Fauci, 1984; Seligman, 1984) (tabelul 20.XIX). Administrarea de IL-2 remediază unele funcții ale limfocitelor (în special capacitatea de a sintetiza /elibera interferon și cea de a crește *in vitro* citotoxicitatea T_C).

Deficitul de IL-2, suspectat de a fi numai la nivelul sintezei sau numai la nivelul secreției (pentru anumite forme de AIDS), este posibil să existe în ambele cazuri deopotrivă (Seligman, 1984). Un anumit deficit de IL-2 a fost observat în lupusul eritematos sistemic (inclusiv în formele descrise la tulburările circuitului T_H—T_S), la vîrstnici, și în infecțiile cu paraziți (Altman,1984; Fischbach, 1984).

• *Tulburările ciclului autocrin al IL-2* au fost identificate relativ recent, după ce s-a demonstrat existența ciclului IL-2 — RAg (Acuto, 1985). Aceste tulburări se referă, pe de o parte, la alterările RAg (care pot afecta circuitul autocrin al IL-2) și, pe de altă parte, la amplificarea activității lui, care poate genera situații clinice particulare, așa cum se întîmplă, de exemplu, în cazul dezvoltării unor tumori maligne.

În plus, se descrie un fenomen de pseudoinsuficiență, atunci cînd IL-2 nu stimulează proliferarea celulei care a secretat-o și care posedă RIL-2 în cantitate normală; în multe din aceste cazuri, administrarea de IL-2 poate suplini proliferarea clonală (Acuto, 1985).

În cadrul unei treceri în revistă a factorilor cancerogenetici au fost semnalați și factori de creștere cu acțiune autocrină (Sporn, 1985); tulburarea ciclului autocrin al IL-2 a fost implicată în patogenia unor forme de leucemii care afectează, în special, limfocitele T.

• *Tulburări ale interferonului (IFN).* Deși IFN a fost descris ca moleculă efectoare în etapele III și I, aici ne vom limita numai la a schița patologia legată de această limfokină, pentru că numeroase informații sugerează că ea ar fi secretată de celulele helper (celule cu fenotipul Lyt-1$^+$) (Steinberg, 1984); secreția ei poate fi crescută, scăzută (deficitară) sau disfuncțională. Niveluri crescute de IFN au fost citate în unele afecțiuni, precum LES (Steinberg, 1984).

Deficitul de IFN, ca și cel de *IL-2*, a fost sugerat de efectele lui favorabile în diferite afecțiuni (Borecki, 1983). Astfel, administrarea de interferon are efecte favorabile în rezolvarea anumitor infecții „oportunistice", în reglarea funcțiilor care intervin în eliberarea adecvată a altor mediatori limfocitari și, mai ales, în restaurarea funcției citotoxice limfocitare (Fauci, 1984).

Deficitul de IFN se corectează frecvent prin administrarea de IL-2. De aici concluzia că terapia trebuie combinată (Seligman, 1984).

Deficitul funcției IFN. Există situații în care deficitul de IFN se asociază cu creșterea sensibilității celulare la PG E, tulburare funcțională frecvent întîlnită la nou-născuți.

Tratamentul constă în administrarea de anti-PG-sintetază, de exemplu indometacin (Wakasugi, 1985).

• *Deficitul de NIF-T* (factor secretat de celulele T) ce duce la activarea funcției neutrofilelor) a fost implicat în patogenia leucemiei cu celule „păroase" *(hairy cell leukemia)* (Weisbart, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

b) **Tulburări ale factorilor de supresie** nu au fost evidenţiate ca atare. Există însă situaţii în care funcţionalitatea celulelor T_S este crescută, ceea ce duce la scăderea capacităţii de stimulare a efectorilor prin limfocitele T_H aşa cum se întîmplă în unele forme de agamaglobulinemie (Fauci, 1982) sau la blocarea formării unor alte populaţii celulare (care nu au fost integrate SI). Ne referim la patogenia unei forme de anemii aplastice, consecutive nu distrugerii precursorilor eritroizi, ci blocării acestora prin limfocite supresoare (Zoumbos, 1984). Este un aspect care ridică din nou problema implicării SI în controlul altor populaţii celulare şi a integrării populaţiilor din organism într-un tot informaţional.

C. FIZIOPATOLOGIA ETAPEI III

• FIZIOPATOLOGIA SUBETAPEI III SPECIFICĂ

Explicarea unor mecanisme care stau la baza apariţiei de modificări în reţeaua imună, capabile să genereze boli imune (= autoimune), nu pot fi evidenţiate decît prin exprimarea clinică a acţiunii efectorilor imuni (care acţionează în această etapă a fluxului de prelucrare informaţională a Ag). În acest sens, bogăţia datelor experimentale cumulate şi analiza atentă a fenomenelor imune, prin manifestările lor clinice, demonstrează existenţa a numeroase mecanisme prin care se evidenţiază factorii efectori şi atestă că modificarea acestora este de cauză plurifactorială (Talal, 1983; Steinberg, 1982, 1984). Prima clasificare patogenică a leziunilor imune a fost cea făcută de Coombs şi Gell (1968) (tabelul 20.XX). Dar, complexitatea fenomenelor depăşeşte cu mult tipurile, destul de limitate, ale acestei clasificări. Numeroşi autori prezintă fapte care par a se încadra în unele tipuri propuse de Gell şi Coombs, dar nu reuşesc să elucideze complexitatea fenomenelor imunopatologice. Ei propun astfel noi clasificări:

— Reeves (1977) şi Denman (1977) împart tipurile de leziuni, în funcţie de presupusul efector, în şase categorii, trei mediate umoral, iar trei mediate celular (tabelul 20.XXI).

— Se afirmă (Mota, 1981 b) că modificările produse de Ig prin stimularea unei populaţii celulare (ca în fenomenul stimulării prin LATS a tireocitelor în boala Graves—Basedow) este un mecanism ce poate fi încadrat în leziunile de tip II, numite de tip IIb;

— Alţi autori (Moraru, 1984) propun cinci tipuri lezionale, adăugînd, la cele patru amintite în tabelul 20.XX, pe cele produse prin exprimarea neadecvată a unor mediatori şi receptori celulari (de ex., miastenia gravis ş.a.);

— Bach (1982) * şi Myrvik (1984) evită o clasificare patogenică, prezentînd, mai mult sau mai puţin bazat pe mecanisme patogenetice, anumite forme de boli imune „majore" (tabelul 20.XXII).

Aceste încercări de clasificare sînt patru exemple care pornesc de la constatarea că s-au acumulat multe devieri de la normal, ce nu pot fi încadrate în vechile clasificări şi tipare ale multiplelor tipuri de leziuni imune. Prezentarea unei clasificări autotcuprinzătoare este însă destul de dificilă şi poate fi valabilă numai dacă sintetizează noile achiziţii şi inter-

* Noua ediţie (1986) a lucrării *Immunologie* a păstrat aceeaşi clasificare ambiguă.

Tabelul 20.XX

Clasificarea reacțiilor imune (după Coombs și Gell, 1968)

Tip	Denumire	Reacție		Urmare anatomoclinică
Tipul 1	Hipersensibilitate imediată	Antigen — Anticorpi reaginici citofili (IgE, IgG4)	Degranularea mastocitului Mediatori chimici (histamină, SRS-A, serotonină)	Anafilaxie Contracția musculaturii netede (bronhospasm) Stimularea secreției de mucus Aflux de eozinofile (stimuli chemotactici)
Tipul 2	Citotoxic	Autoanticorpi — Antigen legat de celulă		Liză celulară (citotoxicitate mediată prin anticorpi): hemoliză, nefroliză etc.
Tipul 3	Arthus	Complex antigen — anticorp	Activarea: — macrofagelor — complementului	Factori chemotactici ↓ (C5a) și de origine macrofagică → Enzime proteolitice Colagenază → Fibroblaști Sinteză alterată de colagen ↓ ↓ ↑ PMN Eozinofile Limfocitoză → Inflamație interstițială → Fibroză
Tipul 4	Hipersensibilitate întîrziată	Activarea celulelor mononucleare Limfocitul T: helper supresor	Secreție de limfokine (MIF)	Activarea macrofagului Activarea mobilității macrofagului Stimularea celulei B (prin T helper) → Celule epiteliale, Diferențiere, Granulom

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XXI

Mecanisme ale leziunilor generate prin mecanisme imune (modificat după Reeves, 1977, și Denman, 1977)

Mecanism	Denumire	Mecanism de declanșare	Mediatori
Mediat prin anticorpi	reaginic	IgE, IgG_4	histamină, SRSA, ECFA etc.
	membrano-reactiv	IgG, IgM, IgA	complement, PMN (enzime lizozomale)
	complexe imune	complexe Ag—Ac libere	complement, PMN (enzime lizozomale)
Mediat prin celule	T	limfocit T	limfokine ± efecte membranare
	K	limfocit K (ADCC)	factori solubili
	macrofag	MØ+ Ig (legare Ag—Ac de MØ)	enzime lizozomale ± efecte membranare

SRSA = *slow reacting substance of anaphylaxis*, ECFA=*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*, PMN = polimorfonucleare, ADCC = citotoxicitate celulară mediată prin anticorpi, MØ = macrofag.

Tabelul 20.XXII

Mecanisme ale leziunilor imune ale celulelor și țesuturilor

Clasificarea lui Bach (1982):

1. Boli autoimune *
2. Boli prin complexe imune *
3. Boli imunoproliferative (neoplazii ale sistemului limfoid)
4. Imunodeficiențe **
5. Reacții de hipersensibilitate, incluzînd și atopia ***

Clasificarea lui Myrvik (1984):

1. Hipersensibilitate anafilactică
2. Leziuni directe celulare prin anticorpi specifici față de un antigen intrinsec țintă
3. Leziuni celulare și tisulare prin complexe imune
4. Leziuni celulare prin limfocitul T_C orientat față de un antigen intrinsec țintă
5. Cazul special **** al leziunii celulare țintă dependentă de anticorpi prin intermediul celulelor K, macrofagelor și neutrofilelor
6. Hipersensibilitatea mediată celular *****
7. Blocarea și neutralizarea unui hormon sau metabolit critic
8. Stimularea unei funcții celulare
9. Hipersensibilitatea cutanată bazofilă (Jones — Mote)

Aceste clasificări ridică unele întrebări sau la ele se pot aduce unele amendamente:

* Majoritatea leziunilor din bolile „autoimune" se datoresc complexelor imune.
** Toate bolile și mecanismele prezentate presupun deficite imune.
*** Reacțiile de hipersensibilitate sînt mecanisme patogenice și nu boli.
**** De ce este caz special? (sublinierea ne aparține).
***** În leziunile de la celelalte puncte nu sînt implicate celule?

pretări imunologice. Plecînd de la ideea că reactivitatea SI poate fi împărțită în trei etape, apare evident că *modificările factorilor imuni specifici caracterizează fiziopatologia subetapei efectoare specifice*. Trebuie precizat că alterarea liganzilor specifici nu poate fi considerată tulburare a unui

răspuns imun, primar sau secundar, fie chiar dependent de Ag așa-numit nonself. Există suficiente argumente care permit să se susțină că, de fapt, *alterarea mecanismelor legate de elaborarea inadecvată de liganzi este un fenomen de tulburare a rețelei imune a comunicărilor dintre Ag self, adică o tulburare a reglării idiotipice și a balanței clonale*:

— anafilaxia sau atopia (tipul I) nu se poate produce în afara unui dezechilibru în reglarea raportului dintre T_H și T_S specifice și clonele B idiotipice (Koning, 1983; Knauer, 1983);

— citotoxicitatea, prin autoanticorpi (tipul II), este un mecanism ce evidențiază leziuni împotriva unor Ag self;

— creșterea complexelor imune (tipul III) apare cel mai frecvent în boli cu patogenie „autoimună". Alți autori (Berceanu, 1981; Talal, 1983; Moraru, 1984) prezintă chiar și autoimunitatea în altă categorie de tulburări imune;

— leziunile de tip IV, implicate în hipersensibilitatea întîrziată, sînt, cel mai frecvent, induse de modificarea celulelor T, cel mai evident legate de balanța clonală.

Acestea sînt argumente care permit ca *tulburarea specifică a liganzilor imuni să nu fie considerată boală și clasificată ca atare, ci să reprezinte numai mecanisme în producerea bolilor imune; mecanismul și ligandul specific implicat determină un anumit tip lezional în cadrul perturbării generale a rețelei imune.* În consecință, tulburările liganzilor imuni vor fi încadrate pe baza criteriului de funcționalitate efectorie (tabelul 20.XXIII, fig. 20.40).

Tabelul 20.XXIII

Clasificarea tulburărilor produse prin liganzi imuni

I. Tulburări legate de factori liganzi ai celulelor B
  A. Prin relație idiotip—antiidiotip (Ag — Ig)
    1. Ag se leagă de Ig, la rîndul ei, legată de o celulă
      a) efect predominant prin sistemul AC — cAMP
        — stimulare: degranulare (anafilaxie)*+
        — inhibare: nediferențiere **
      b) efect predominant prin sistemul GC — cGMP (PK — C?)
        — stimulare: proliferare, fagocitoză
        — inhibare: ?
    2. Ig se leagă de Ag, la rîndul lui, legat de o celulă
      a) cu liză celulară:
        — prin complement ++
        — prin celule K (în cadrul ADCC fagocite)
      b) fără liză celulară:
        — stimulare celulară (sistem PIKES)
        — inhibiție celulară
  B. Prin complexe imune Ag — Ig, care se leagă sau nu de o celulă +++
II. Tulburări legate de factori liganzi ai celulelor T
  A. Factori ai celulelor T_D (mediatori)++++
  B. Factori ai celulelor T_G (NK?) (receptori pentru Ag)
  C. Tulburări ale celulelor NK

PIKES = sistem de enzime-cheie dependente de interconversiunea fosforului, AC= adenilat ciclaza, cAMP=ciclicadenozinmonofosfat, GC=guanilat ciclaza, cGMP = ciclic guanozinmonofosfat, PK — C = proteinkinaza C.

+→++++ tipurile de leziuni I — IV în clasificarea lui Coombs—Gell.

* efect prin Fc.

** efect prin Ig de suprafață.

Scanned with OKEN Scanner

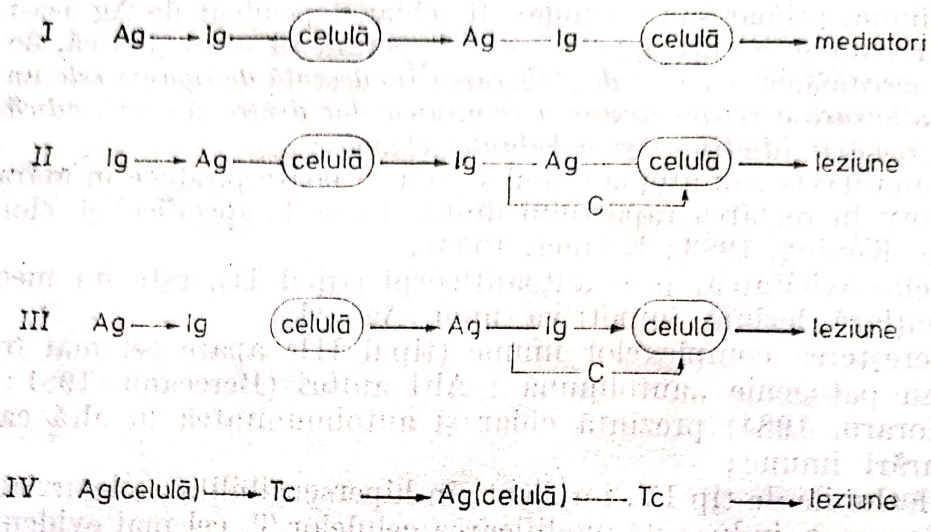


Fig. 20.40. — Liganzi (efectori) imuni ce participă la generarea leziunilor tisulare.

Clasificarea leziunilor generate imunopatologic a pornit de la împărţirea în patru tipuri particulare de reacţii imune, care se bazează pe relaţiile dintre antigene şi imunoglobuline (ligand molecular solubil în primele trei cazuri), precum şi dintre antigen şi celula T (ligand imun insolubil în ultimul caz).

— În primul caz este descris principiul reacţiei anafilactice : Ag (alergen) se combină cu IgE de pe mastocit şi se produce degranularea. Generalizînd, se poate admite că în prima fază Ag solubil se combină specific cu ligandul său, o Ig ce se găseşte legată de o celulă, de cele mai multe ori o celulă mastocitară ; legarea este urmată de distrugerea sau degranularea celulei şi eliberarea din ea de mediatori chimici vasoactivi. Dacă procesul nu are loc la nivelul mastocitului, ci al altor celule (ale SI), şi dacă fenomenele se petrec prin aceleaşi mecanisme (legare idiotipică), atunci ele trebuie încadrate la această categorie efectoare atît ca fiziologie, cît şi ca fiziopatologie.

— În al doilea caz, anticorpii citotoxici, se leagă de diferite antigene celulare sau tisulare proprii (de ex., în anemiile hemolitice auto imune), ducînd, prin intermediul complementului, la distrugerea celulelor. Generalizînd, se poate admite că această reacţie este caracterizată prin legarea specifică a unei Ig solubile de o celulă (invers decît în primul caz) care posedă un Ag. Dacă se ia ca bază această reacţie, atunci multitudinea de reacţii imune în care un ligand imun (Ig) se leagă de un Ag tisular (de ex., receptor hormonal) trebuie încadrată în această reacţie.

— În al treilea caz, Ag şi Ig formează complexul imun, care fiind solubil şi în care nu există disocierea Ag — Ig (ca în primele două cazuri), alterează anumite grupe celulare, provocînd leziuni caracteristice : este cazul bolilor prin complexe imune.

— Al patrulea caz presupune legarea unei celule de altă celulă, asemănîndu-se puţin cu cazul al doilea, cu diferenţa că efectorul este o celulă timodependentă care realizează liza Ag (de cele mai multe ori celular) prin contact direct. Generalizînd, se poate sugera că dacă celula T s-a legat specific, atunci orice legare de celule T, legare de tip ligand — Ag, poate fi încadrată în această categorie. Tot aici pot fi încadrate reacţiile de eliminare a unor limfokine de către celule T_D. Referitor la acest din urmă aspect este de făcut următoarea observaţie : dacă Ag se leagă de celula T_D şi aceasta este degranulată, adică eliberează, după proliferarea clonală, limfokine (care sînt nişte mediatori), atunci trebuie admis că această reacţie poate fi cuprinsă la cazul 1.

Din tabelul 20.XXIII rezultă că în etapa III, specifică, își desfășoară activitatea liganzi produși de celulele sistemului bursodependent (Ig) (punctul I) și ale sistemului timodependent (RAg, limfokine) (punctul II).

Tulburările sistemului B sînt specifice în două situații :

— tulburări (leziuni) care se datoresc unor relații stricte, directe și imediate (precoce), între liganzi (Ig) și Ag (punctul IA) ;

— tulburări (leziuni) care apar ca o consecință a reacției Ig—Ag, după formarea, ca structură stabilă și morfologic independentă, a complexelor imune (punctul IB) ; ne referim la bolile prin complexe imune.

Tulburările datorate legăturilor Ag—Ig sînt de două tipuri :

— tulburări care au la bază o reacție inadecvată între Ag și o Ig legată/sau aparținînd unei celule (punctul IA1) ; aici poate fi descrisă anafilaxia, ca situație particulară a grupei respective de afecțiuni. Această situație este consecința activării celulare prin sistemul AC—cAMP (punctul IA1a), spre deosebire de situații caracterizate prin activarea sistemului GC — cGMP (punctul IA1b) (fig. 20.41).

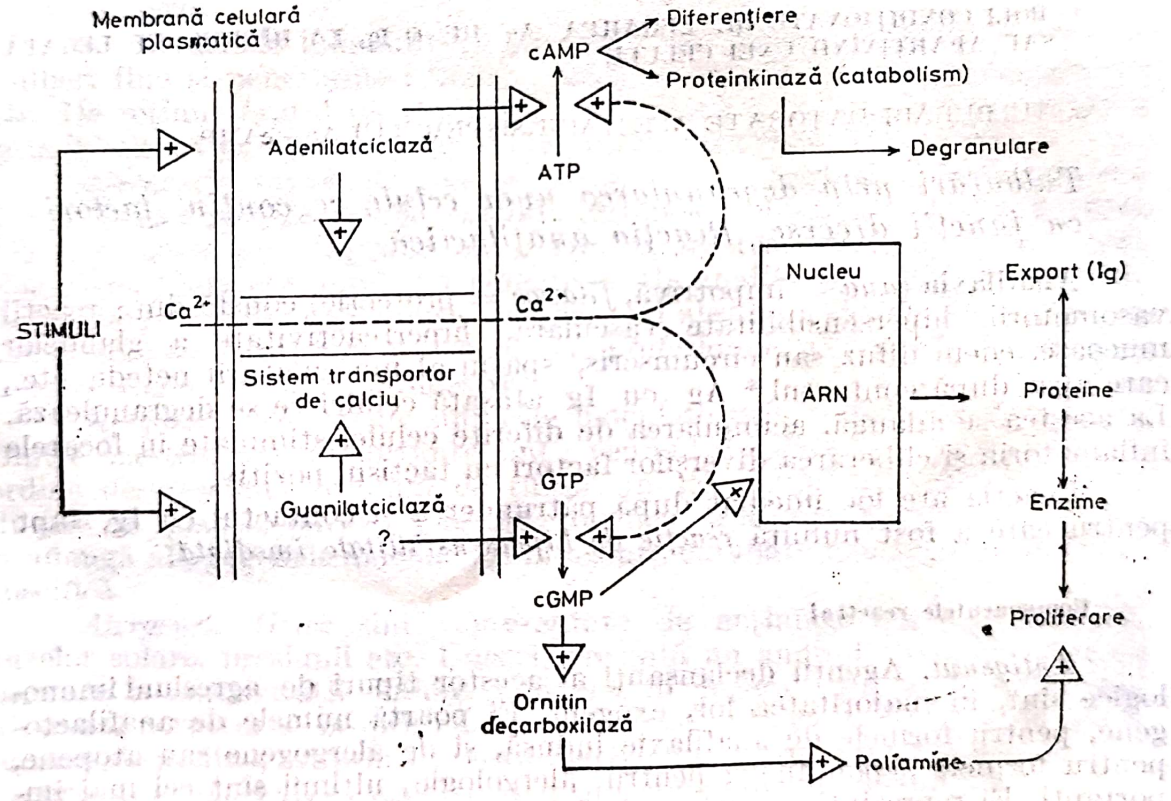


Fig. 20.41. — Activarea prin „mesagerii secundari" ciclicnucleotidici (cAMP și cGMP) a funcționalității celulelor sistemului imun.

— tulburări în care Ig se leagă de un Ag legat la rîndul lui/sau aparținînd unei celule (punctul IA2) ; aici se evidențiază, de asemenea, două situații : una în care apare liza celulară (punctul IA2a) prin complement (citotoxicitate „clasică") sau celule ; alta, fără liză celulară (punctul IA2b), este caracterizată prin stimulare sau inhibiție celulară (stimulare

tiroidiană, prin LATS; miastenia gravis, prin inhibiția receptorului acetilcolină).

Tulburările sistemului T pot fi puse pe seama alterării celulelor T_D (punctul II A) sau a celulelor cu proprietăți citotoxice (T_C + NK(?) (punctul II B și C). Realitatea experimentală și clinică nu permite studiul analitic al tulburărilor legate strict de cele două variante ale celulelor T. Deși, cele mai frecvent studiate sînt alterările legate de T_D, în subcapitolul respectiv (p. 247), vom prezenta integral aspectele legate de ambele variante celulare (T_D și T_C).

I. TULBURĂRI LEGATE DE LIGANZII IMUNI SINTETIZAȚI DE CELULELE B(Ig)

A. Tulburări (leziuni) apărute prin relații idiotip—antiidiotip

1. BOLI CONDIȚIONATE DE LEGAREA Ag DE O Ig, LA RÎNDUL EI LEGATĂ SAU APARȚINÎND UNEI CELULE

a. TULBURĂRI DATORATE AFECTĂRII SISTEMULUI Ac—cAMP

Tulburări prin degranularea unor celule ce conțin factori cu funcții diverse—Reacția anafilactică

Anafilaxia (*ana* = împotrivă, *filaxos* = protecție) constă din : reacții vasomotorii, hipersensibilitate vasculară, hiperreactivitate a glandelor mucoase, edem difuz sau circumscris, spasm al musculaturii netede etc., care apar după contactul * Ag cu Ig atașată celulei ce se degranulează. La acestea se adaugă, acumularea de diferite celule, stimulate în focarele inflamatorii, și eliberarea diverșilor factori cu tactism pozitiv.

Reacția are loc imediat după pătrunderea și contactul cu Ig, fapt pentru care a fost numită *reacție de hipersensibilitate imediată*.

Componentele reacției

Antigenul. Agenții declanșanți ai acestor tipuri de agresiuni imunologice sînt, în majoritatea lor, exogeni. Ei poartă numele de anafilactogene, pentru formele de anafilaxie indusă, și de alergogene sau atopene, pentru formele „spontane"; pentru alergologie, ultimii sînt cei mai importanți. Ei reprezintă agenți etiologici cu proprietăți imunogene care, în raport cu „poarta de intrare" în organismul ce suportă agresiunea, se împart în : inhalanți, ingestanți, percutanați, fizici și cu multiple porți de intrare.

* S-a considerat că anafilaxia, mai exact, tulburările anafilactice, apar la al doilea contact cu Ag sensibilizant ; aceasta este cea mai frecventă situație. Există însă și situații în care tulburările apar la primul contact cu Ag. Explicația : Ag nonself sînt înscrise în idiotipurile proprii, iar dezechilibrul rețelei poate exista înaintea contactului cu Ag nonself.

Alergenele inhalante sînt :

— Praful de casă (format din deșeuri de bumbac, pene, peri, diverși acarieni etc.), care reprezintă cel mai important și mai răspîndit alergen, responsabil de aproximativ jumătate din alergiile respiratorii. Principalele alergene din acest grup sînt acarienii, *Dermatophagoides pteronyssimus* (o molie prezentă în praful de casă ; antigenele ei provoacă astmul bronșic la praful domestic), *D. culinae* și *D. farinae*.

— Polenul, care reprezintă cel mai tipic agent etiologic al alergiilor respiratorii. În ordine crescîndă ca importanță : polenul de arbori, de arbuști, de graminee și de flori. În țara noastră, polenul de graminee se situează pe primul loc în patogenia rinitei periodice și a astmului bronșic polenic.

— Fungii alergogeni sînt : zigomicetele, ascomicetele, deuteromicetele și bazidiomicetele și reprezintă factorii etiologici ai astmului bronșic corticodependent.

— Perii, scamele (provenite din epiderma animalelor) și penele. Incidența bolilor produse de acești alergeni descrește continuu, dacă excludem bolile produse de alergenele profesionale care se încadrează tot în acest grup.

— Alergenele inhalante profesionale sînt reprezentate de o serie de pulberi fine și penetrante : făina, praful de moară, ricinul, guma arabică etc. De reținut faptul că alergozele respiratorii ale brutarilor și morarilor prin inhalarea pulberii de făină nu se produc prin ingestia de pîine.

Alergenele ingestante sau alimentare sînt : laptele, carnea, albușul de ou, brînza, peștele, nucile, cartofii, legumele (țelină, fasole etc.), fructele (banane, portocale, căpșune etc.). Dintre acestea, albușul de ou, racii, căpșunele, fragii etc. produc accidente de tip anafilactic ; celelalte produc rinite alergice și astmul bronșic alergic, mai ales la copii. De menționat că alergozele alimentare sînt ocazionale sau profesionale și că produc sindroame alergice digestive și extradigestive.

Alergenele percutanate sînt cele inoculate prin înțepături de insecte. Dintre acestea, mai importante sînt : veninul de albine și viespi, apoi, în ordine descrescîndă, veninul de țînțar, muscă domestică, muscă de cal, fluture de noapte, purice, ploșniță, furnică roșie, căpușe etc. La acestea se adaugă alergogenele inoculate prin testare cutanată sau hiposensibilizare specifică.

Alergenele fizice sînt reprezentate de acțiunea frigului, căldurii, razelor solare, presiunii etc. Uneori, prezintă un anumit tip neprecizat de alterare a reactivității imune a rețelei în general, alteori agenții fizici alterează structurile proprii care, ulterior, stimulează elaborarea de autoanticorpi specifici, tot prin alterarea reglării din cadrul rețelei imune. Există autori care consideră că agenții fizici sînt eliberatori de histamină sau acetilcolină și, prin acești mediatori, ei devin patogeni.

Alergenele cu multiple porți de intrare (parenterală, respiratorie, digestivă) sînt numeroase ; în această grupă pot fi cuprinse și cele de natură medicamentoasă* ; lista lor este lungă și continuă să se îmbogățească cu

* Cele mai frecvente accidente anafilactice și alergice sînt produse de penicilină : penicilina G, ampicilina și penicilinele semisintetice (Ag penicilinei au g. m. în jur de 300). Din structura penicilinei, rol patogen au următoarele haptene : acidul benzilpenicilinic (din structura benzilpenicilinei G) și acidul benzilpeniciloic (derivat patogen prin peniciloilare).

noi produse farmaceutice (tabelul 20.XXIV). Unele medicamente acționează ca haptene, altele ca antigene complete (probabil aminopirină).

Tabelul 20.XXIV

Medicamente care pot produce reacții anafilactice

- Antibiotice:
  - Penicilina
  - Streptomicina
  - Neomicina
  - Gentamicina
  - Kanamicina
  - Eritromicina
  - Oleandomicina
  - Novobiocina
- Papaină
- Hormoni:
  - Insulină
  - Hormon de creștere
- Barbiturice
- Arsenicale
- Mercuriale
- Extracte de ficat
- Tranchilizante-neuroleptice:
  - Clorpromazina
- Anticonvulsivante
- Antihistaminice
- Iod și brom
- Antitiroidiene de sinteză:
  - Metiltiouracil
  - Carbimazol
- Sulfamide
  - PAS

Manifestările clinice pot fi sistemice (șoc anafilactic) sau localizate la un anumit aparat (pulmonar, digestiv, piele etc.).

Anticorpii anafilactici, reaginici sau atopici sînt de două tipuri:

— Primul tip include anumite subclase de IgG răspunzătoare de fenomenele anafilactice produse experimental la animalele de laborator, în special la cobai și iepure. În unele cazuri, Ac anafilactici, eliberați în condiții experimentale, se dovedesc capabili să transfere anafilaxia la indivizi aparținînd altor specii (de la iepure la cobai). Anticorpii IgG de iepure, capabili să realizeze transferul anafilaxiei la cobai, fac parte din subclasa IgG_2; din subclasa IgG_1 fac parte anticorpii răspunzători de transferul anafilaxiei numai în cadrul aceleiași specii. Ultimii se numesc homocitotropi (transferă anafilaxia la indivizi aparținînd aceleiași specii); primii (IgG_2) sînt heterocitotropi (transferă sensibilitatea anafilactică la indivizi aparținînd unor specii diferite).

La om, în serul unor indivizi cu sensibilitate neatopică, au fost identificați anticorpi heterocitotropi capabili să transfere anafilaxia la cobai. Acești anticorpi umani heterocitotropi fac parte din subclasele IgG_1, IgG_3 și IgG_4, dar nu din subclasa IgG_2.

Leziunile anafilactice cu participarea reaginelor de tip IgG se caracterizează printr-un aflux mare de eozinofile. Această caracteristică este evidentă mai ales atunci cînd participă subclasa IgG_1. Participarea reaginelor de tip IgG_2 se caracterizează prin activarea complementului, însoțită de chimiotactism intern pentru PMN neutrofile.

— Al doilea tip de anticorpi capabili de a se fixa pe membrana mastocitelor sînt din clasa IgE, așa-numiții anticorpi cutisensibilizanți (reagine). Aceste reagine, ca și cele din clasa IgG, sînt bivalente.

Patogenitatea Ag penicilinei descrește în următoarea ordine:

— acidul benzilpenicilinic, care, combinat cu o proteină, formează un Ag complet: benzilpeniciloilul (BPO) este considerat alergenul major al penicilinei;

— benzilpenicilina însăși, combinată cu proteinele, în speță cu poli-D-lizina (BPL sau PPL);

— benzilpenicilinoatul, alfabenzilpeniciloilul.

Literatura consemnează, pe de o parte, o serie de deosebiri între reaginele IgG și IgE și, pe de altă parte, unele particularități ale IgE :

— spre deosebire de reaginele din clasa IgG, reaginele umane din clasa IgE sînt incapabile să transfere anafilaxia la cobai, dar o transferă la maimuțele *Macaca irus* și *M. rhesus* ;

— reaginele IgE sînt capabile să sensibilizeze *in vitro* ileonul de *Macaca* și mastocitele peritoneale de șobolan. Există deci omologii structurale între fragmentele Fc ale IgE umane și cele ale șobolanului ;

— sensibilizarea cutanată locală produsă de reaginele de tip IgE durează cîteva săptămîni, anticorpii IgE fiind metabolizați mai lent. Aceasta explică de altfel și remanența lor îndelungată pe celule ;

— anticorpii IgE nu trec prin placentă de la mamă la făt ;

— o parte din anticorpii anafilactici identificați la mai multe specii animale aparțin unei clase de Ig cu proprietăți foarte asemănătoare celor ale IgE umane ;

— serul indivizilor atopici conține o cantitate mult mai mare de IgE decît serul celor neatopici. Acest fapt confirmă ipoteza conform căreia producerea de IgE în cantități crescute reprezintă expresia fenotipică esențială a caracterului ereditar al atopiei ;

— au fost găsite titruri foarte ridicate de IgE la bolnavii infestați cu *Ascaris*, *Toxocara*, *Echinococcus* etc. ;

— administrarea pasivă de IgG la iepure inhibă producerea de IgE, iar administrarea de IgM o stimulează.

Precizăm faptul că, în general, reaginele de tipul IgE nu fixează complementul. Face excepție IgE, găsită în serul bolnavilor de edem angioneurotic și urticarie, care activează rapid primele fracțiuni ale complementului (C1, C2 și C4).

Celule. Cele mai frecvente celule care atașează de membrana lor anticorpii citofili (Ig) și care se degranulează, sînt mastocitele și bazofilele. Ca principală caracteristică a acestor celule, legat de fenomenul de degranulare în prezența unui Ag declanșator, este bogăția de receptori Fc pentru regiunea omologă a IgE (circa 50 000—300 000 percelulă). La aceștia se adaugă numeroși receptori pentru C3a și C5a, componente ale complementului cu rol în anafilaxie.

Pentru declanșarea reacțiilor de degranulare este necesar ca pe suprafața celulelor să se fixeze două molecule de Ig, care sînt semnalul evenimentelor citoplasmatice, ce conduc la eliberarea mediatorilor activi implicați în reacțiile anafilactice.

Evenimentele care au loc la nivelul celulei mastocitare sau bazofile nu duc la liza acestora, ci numai la degranulare (Wasserman, 1983). Procesul presupune, în primul rînd, activarea adenilat ciclazei, cu formare de cAMP, în prezența ionului de Ca ; în urma activării, prin semnalul specific, se pot observa modificări legate de numeroase procese ca : fosforilarea IgE (proces care amintește strînsele legături între diferitele structuri ale organismului (hormonii acționează prin mecanisme similare fig. 20.42, vezi p. 325), (Beachy, 1981) transmetilare, eliberare de derivați din acidul arahidonic, fuziune și disoluție granulară.

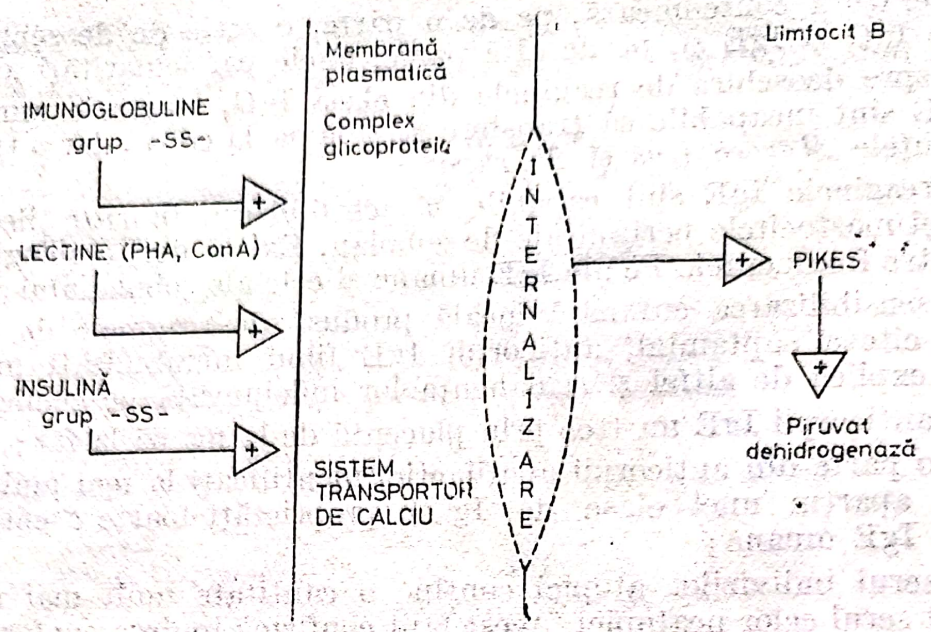


Fig. 20.42. — Mecanisme similare de activare a proceselor într-o celulă imună (limfocit B) prin imunoglobuline, lectine și hormoni (insulină). În activarea celulară, un rol-pivot îl dețin enzimele fosforilante și defosforilante care fac parte din sistemul de enzime-cheie fosfodependente (PIKES — phosphointerconvertible key enzyme system). Fenomenul arată natura comună a receptorilor celulari, proveniența din aceeași genă ancestrală și căile identice intracelulare în activarea celulară.

Reacția dintre Ag și Ig la nivelul celulelor-țintă — Anafilaxia

Anafilaxia* este indusă de macromolecule, de obicei purtătoare de multipli determinanți antigenici asemănători. Acestea stimulează elaborarea și reacționează specific cu reaginele (IgE, IgG_1, IgG_3, IgG_4) care au capacitatea de a se fixa prin fragmentul Fc pe mastocite și bazofilele circulante; reamintim că reacția stimulează activarea unor procese enzimatice intracelulare, care favorizează degranularea celulelor-țintă și eliberarea rapidă a mediatorilor anafilactici (fig. 20.43). Deci, reacția Ag (alergenului) specific cu IgE nu reprezintă decît prima verigă specifică, care declanșează „în lanț" o serie de reacții biochimice nespecifice. Acestea se termină cu eliberarea, în țesuturi și umori, a unor constituenți normali (histamina, acetilcolina, serotonina și potasiul), care, în condiții normale, se găsesc sub formă inactivă în anumite celule (histamina, serotonina) sau în toate celulele (potasiul) și cu activarea enzimatică a unor precursori inactivi (bradikinina, anafilatoxina, *slow-reacting substance of anaphylaxis* = SRS-A etc.).

* Anafilaxia, reacție imună cu declanșare specifică și terminalizare nespecifică, cu aspect clinic toxic de intoleranță, trebuie diferențiată de intoleranța idiosincrazică la o structură chimică (medicament, colorant alimentar etc.) care este caracterizată prin particularități genetice ale organismului receptor, însoțită de un proces metabolic anormal, apărut printr-o anomalie enzimatică; aceasta din urmă poate permite fie acumularea unui metabolit cu efect patogen, fie modificarea sintezei de substanțe endogene active (Stroescu, 1982).

Reacția Ag cu anticorpii (IgE) reprezintă așadar semnalul care, pe de o parte, activează enzimele ce acționează asupra unor precursori inactivi, activîndu-i, și, pe de altă parte, declanșează eliberarea activă a granulelor intracelulare încărcate cu substanțe biologic active. În eliberarea acestora, un rol important are cAMP ; agenții capabili să crească nivelul

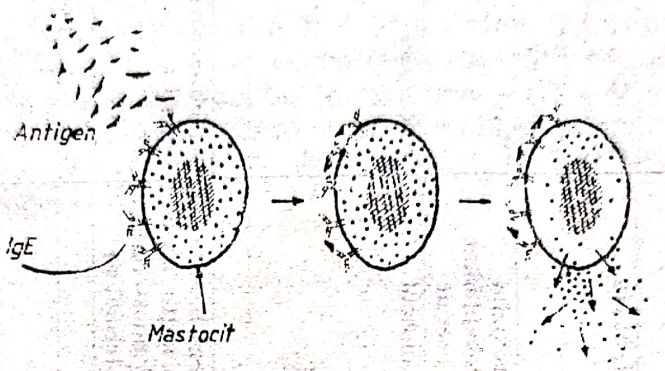


Fig. 20.43. — Degranularea în reacția anafilactică.
Fenomenul de hipersensibilitate imediată are loc prin efectul citofil al IgE și al relațiilor acestora cu anumite tipuri de Ag. Legarea Ag de IgE (două molecule), la rîndul lor legate de mastocit, duce la dezintegrarea acestuia din urmă, cu eliberare de mediatori.

cAMP din țesuturi, fie prin stimularea adenilatciclazei (de exemplu, agenții betaadrenergici), fie prin inhibarea fosfodiesterazei (de exemplu, aminofilina), stimulează eliberarea imunologică de histamină, SRS-A și ECF-A din leucocite. Actualmente este demonstrat că bazofilele și mastocitele nu se degranulează decît dacă anticorpii fixați pe suprafața lor se leagă fie cu antigenul specific, fie cu o anti-Ig bivalentă corespunzătoare (anti-IgE), cu formare de legături încrucișate (o anti-IgE monovalentă Fab nu produce degranulare). Stabilirea acestor legături încrucișate reprezintă semnalul de membrană legat de adenilatciclază.

Substanțele biologic active, denumite mediatori alergici (anafilactici (tabelul 20.XXV), constituie o componentă importantă, dar nu totdeauna obligatorie și decisivă, în patogenia imunopatiilor anafilactice.

Eliberarea de histamină (fig. 20.44) însoțește în mod constant reacțiile anafilactice la animale și la om. Cantitățile de histamină eliberată și reactivitatea țesuturilor la histamină au permis să se considere că, la om, histamina reprezintă mediatorul obligatoriu care contribuie la producerea modificărilor ce caracterizează reacțiile „imediate", în general, și pe cele anafilactice, în particular ; cu toate acestea, este dovedit că acțiunea histaminei este de scurtă durată și că principalele și cele mai grave semne clinice nu se datoresc ei.

Participarea serotoninei (fig. 20.44), eliberată în cantități mari din trombocite și mastocite, este

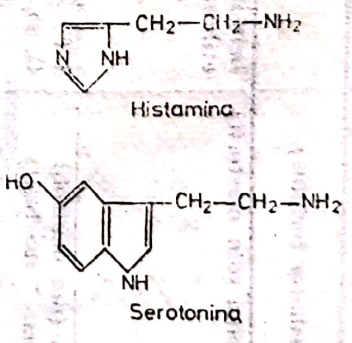


Fig. 20.44. — Structura histaminei și a serotoninei.

Tabelul 20. XXV

Mediatorii din reacția anafilactică

Mediator (origine)	Structură	Funcție (stimulează)	Inhibiție	Inactivare	Asociere de boli
Histamină (din mastocit)	beta-imidazolil-etilamină (g.m. 111 dal)	contracția m. neted ↑permeabilitatea vasculară ↑funcție T_s(H2), generează PG ↑cAMP(H2) ↓cGMP(H1) ↑producția de mucus	H1 și H2 antihistaminice	histaminază	astm rinite alergice anafilaxie mastocitoză
SRS-A (din neutrofil monocit ? mastocit)	LT C, D, E	↑contracția m. neted ↑permeabilitatea vasculară sinergic cu histamina	FPL-55712	peroxidare lipooxigenare peroxidare pepsidare	anafilaxie
Serotonină (trombocit)	5-OH triptamină (g.m. 182 dal)	contracția unor m. netezi ↑permeabilitatea vasculară	hidroxizine ciproheptadine ac. lisergic	MAO	
PAF (PMNn, monocit mastocit ?	1-O-alkil-2-acetilen-gliceril-3-fosforil-colină (vezi p. 388)	eliberare de amine ↑agregarea trombocitară ↑sechestrarea trombocitelor vasodepresiune bronhospasm permeabilitate vasculară	necunoscut	fosfolipaze	anafilaxie
PG(mastocit)	C 20, FFA				
D2		contracția m. neted vasocompresiune ↑cAMP	sinteză blocată prin antiinflamatorii nonsteroidice (și steroidice)	dehidrogenaze specifice	astm rinite mastocitoză
E2 (multe tipuri celulare)		↑cAMP relaxarea m. neted			
F2 ,, ,, ,,		scade cAMP contracția m. neted			
,, ,, ,,		↑cAMP inhibă agregarea trombocitară contracția m. neted			
Tromboxan A2 (multe tipuri celulare)		contracția m. neted stimulează agregarea trombocitară			
Endoperoxizi (multe tipuri celulare) (G2, H2)		contracția m. neted			

LT = leucotriene; PG = prostaglandine; T_S=limfocit T supresor; cAMP=adenozinmonofosfat ciclic; cGMP=guanozinmonofosfat ciclic: SRS-A = substanța lent reactivă a anafilaxiei (*slow reacting substance of anaphylaxis*); PAF =factor trombocitar al anafilaxiei; PMN — polimorfonuclear; FFA = acizi grași liberi; MAO = monoaminooxidază.

Scanned with OKEN Scanner

minoră în patogenia reacțiilor umane „imediate", spre deosebire de reacțiile tardive (vezi p. 251); la șoarece, ea reprezintă, probabil, mediatorul major al acestei reacții.

Sistemul kininelor poate fi activat prin complexe imune, peptonă, acetonă, fenoli, carageninā etc., deci, atît prin mecanisme imunologice, cît și prin factori aparent neimunologici. Din sistemul kininelor face parte și bradikinina (fig. 20.45), care ar reprezenta mediatorul major al alergiei alimentare și al reacțiilor la substanțe chimice. Inițiatorul reacțiilor adverse la alimente și substanțe chimice ar fi reprezentat de activarea „în cascadă" a sistemului kinină — kalicreină: coagularea intrinsecă — fibrinoliză — complement.

a Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

b Val/Ala-Gly-Ser-Glu

Fig. 20.45. — Bradikinina (**a**) și ECF-A *(eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis)* (**b**).

Substanța lent-reactivă a anafilaxiei (*Slow reacting substance of anaphylaxis, SRS-A*) este denumirea dată unor factori de origine mastocitară care la om și cobai provoacă contracția prelungită a mușchilor netezi. Ea pare a avea o importanță deosebită în patogenia astmului bronșic alergic la om. SRS-A se formează sub influența reacției antigen — anticorp (care se desfășoară pe suprafața mastocitelor), prin scindarea unor componente lipoproteice din structura membranei citoplasmatice; din punct de vedere chimic, SRS-A este un amestec de LTD_4, LTC_4 și LTE_4 (fig. 20.46). Această substanță pare a fi cel mai important factor în reac-

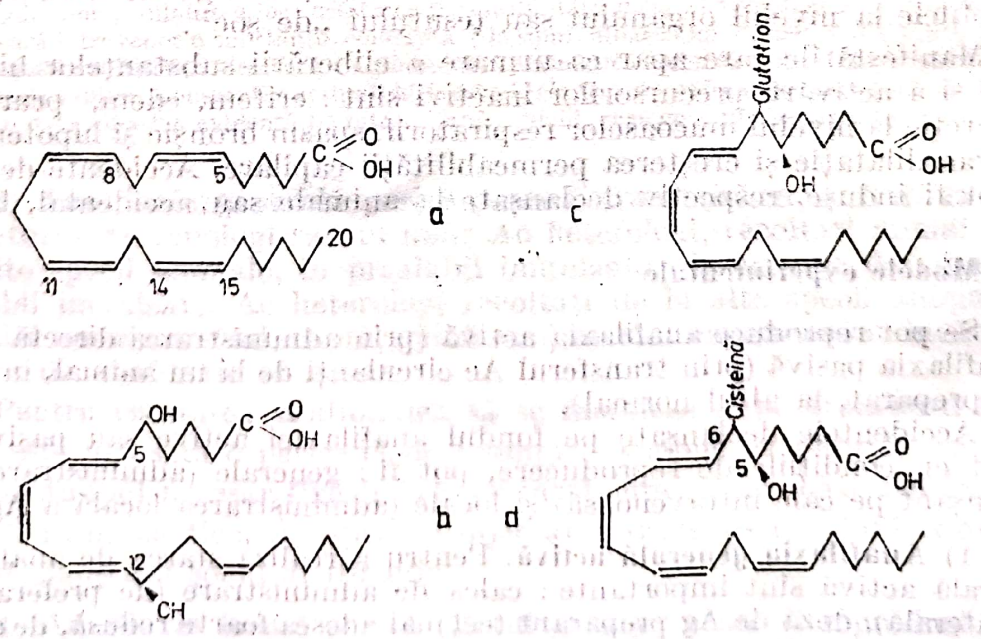


Fig. 20.46. — Structura leucotrienelor (LT).
a — acid arahidonic; b = LTB_4; c = LTC_4; d = LTD_4.

ţiile anafilactice; stimulează lent, dar durabil, musculatura netedă, favorizînd spasmele (bronhospasm).

Prostaglandinele (fig. 20.37) sînt factori importanţi eliberaţi dintr-un mastocit degranulat. Ele pot declanşa reacţii dintre cele mai diverse, dependente de raportul dintre PG E/PG F (procatabolic, proanabolic) (Pereţianu, 1983b) (fig. 20.47).

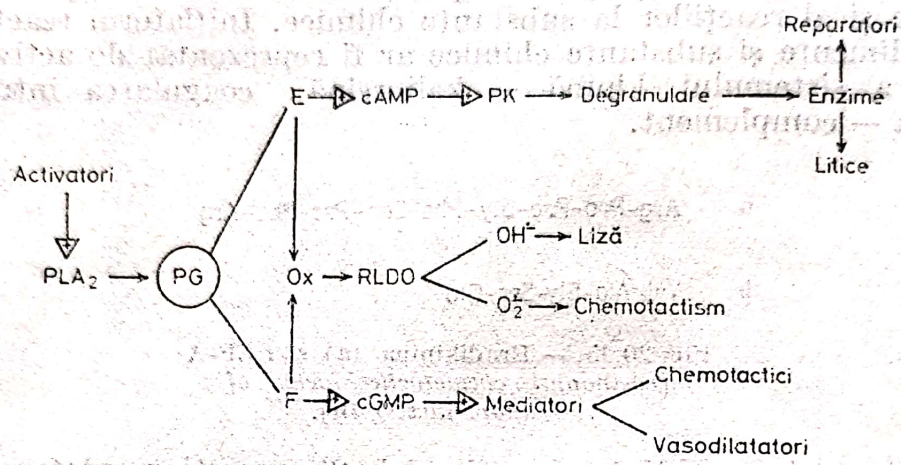


Fig. 20.47. — Efecte ale prostaglandinelor în procesele imune. PLA_2 = fosfolipaza A_2; PG = prostaglandine; Ox = echivalent oxidant; cAMP = adenozinmonofosfat ciclic; cGMP = guanozin monofosfat ciclic; RLDO = radicali liberi derivaţi din oxigen; OH^- = radical hidroxil; O_2^- = superoxid; E = PG E; F = PG F.

Factorul eozinofilic chemotactic din anafilaxie (*ECF-A*), (fig. 20.45) ca şi histamina, există preformat şi depozitat în granulele din mastocite şi bazofile. El se eliberează la contactul cu Ag şi atrage în mod specific eozinofilele la nivelul organului sau ţesutului „de şoc".

Manifestările care apar ca urmare a eliberării substanţelor biologic active şi a activării precursorilor inactivi sînt: eritem, edem, prurit, hipersecreţie la nivelul mucoaselor respiratorii, spasm bronşic şi hipotensiune prin vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii capilare. Accidente de acest fel pot fi induse, respectiv declanşate la animale sau, accidental, la om.

Modele experimentale

Se pot reproduce anafilaxia activă (prin administrarea directă a Ag) şi anafilaxia pasivă (prin transferul Ac circulanţi de la un animal, în prealabil preparat, la altul normal).

Accidentele declanşate pe fondul anafilaxiei active sau pasive, în raport cu condiţiile de reproducere, pot fi: generale (administrarea Ag declanşant pe cale intravenoasă) şi locale (administrarea locală a Ag).

1) **Anafilaxia generală activă.** Pentru a realiza starea de anafilaxie generală activă sînt importante: calea de administrare (de preferat cea parenterală), doza de Ag preparant (cel mai adesea foarte redusă, de exemplu, 1 mg de ovalbumină la cobai), ca şi specia animală căreia i se administrează.

Administrarea alergenului preparant (stimulul antigenic primar) este urmată de o perioadă de latență, a cărei durată variază (în funcție de natura Ag, calea, doza administrată și de specia animalului de experiență) între 15 și 20 de zile. Această perioadă corespunde timpului necesar declanșării întregului dispozitiv imunologic care stă la baza stării anafilactice: stimularea elaborării de IgE și fixarea lor, prin fragmentul Fc al lanțului greu (H), de mastocitele și bazofilele circulante.

Durata stării anafilactice astfel indusă variază în funcție de specie :2—3 săptămîni (iepure), cîteva luni (cîine) și 2—3 ani (cobai). Pe fondul acestei stări, administrarea pentru a doua oară a alergenului specific (stimulul antigenic secundar) declanșează accidentul anafilactic. Tipul de accident variază în funcție de doza Ag declanșant și de calea lui de administrare; doza trebuie să fie superioară celei necesare saturării IgE rămase în circulație. Este necesar să rămînă liber un determinant antigenic pentru două situsuri combinative de IgE fixate pe mastocit, respectiv bazofil, și, de asemenea, ca Ag declanșant să atingă rapid concentrația maximă; acest ultim deziderat poate fi realizat numai prin administrarea intravenoasă a Ag declanșant.

Toate condițiile preparante și declanșante fiind îndeplinite, apare șocul anafilactic, al cărui mecanism poate fi schematizat astfel: Ag declanșant→situsul combinativ al IgE fixat prin fragmentul Fc pe mastocite și/sau bazofile→reacția Ag/Ac→stimularea celui de-al doilea mesager (adenilciclaza, cAMP→degranularea bazofilelor și/sau mastocitelor→eliberarea de mediatori anafilactici (histamină, serotonină, SRS-A etc.)→acțiune pe musculatura netedă și permeabilitatea vasculară→șoc anafilactic.

2) **Anafilaxia locală activă** poate fi înțeleasă numai pornind de la faptul că țesuturile animalului de experiență pot elibera mediatori anafilactici în cantități variabile, în funcție de numărul de mastocite pe care îl conțin, și că organele cu musculatură netedă se contractă, ca urmare a eliberării de mediatori anafilactici, după administrarea Ag declanșant.

Astfel poate fi explicată posibilitatea reproducerii experimentale a anafilaxiei locale pe diferite organe izolate; cel mai des sînt utilizate intestinul sau cornul uterin, recoltate de la animale cărora li s-a indus, în prealabil, o stare anafilactică. Un segment de intestin, respectiv de corn uterin, suspendate în baia de organe care conține o soluție fiziologică convenabilă, oxigenată, se contractă puternic dacă în baie este introdus Ag specific (fenomenul Schultz—Dale).

Reacția locală care apare la nivelul pielii animalului se numește anafilaxie cutanată activă (ACA); pentru a o reproduce este suficientă injectarea în dermul animalului căruia i s-a indus, în prealabil, o stare anafilactică, un volum redus (0,05—0,01 ml) dintr-o soluție de Ag specific. În aceste condiții, eliberarea de histamină provoacă la locul injecției creșterea bruscă a permeabilității capilarelor și dilatarea lor; creșterea permeabilității poate fi vizualizată dacă în prealabil se injectează intravenos o substanță colorantă (de tipul albastrului Trypan sau Evans). În mod normal, aceste substanțe formează cu albuminele plasmatice complexe care traversează foarte lent peretele capilar. Consecutiv acțiunii histaminei, ele traversează cu ușurință peretele capilar, formînd o pată albastră evidentă pe fața internă a pielii, ceea ce vizualizează creșterea permeabilității.

3) **Anafilaxia generală pasivă** poate fi transmisă cu ușurință la cobai cu ajutorul Ac omologi sau al unor Ac heterologi, recoltați numai de la anumite specii animale, în prealabil imunizate (de ex., Ac de iepure în prealabil imunizat). Ac heterologi recoltați de la alte specii animale în prealabil imunizate (cal, capră, găină etc.) nu sînt capabili să inducă pasiv o stare de anafilaxie la cobai.

Pentru ca starea anafilactică să se instaleze după transferul pasiv de Ac este necesară o perioadă de latență (variabilă ca durată), care reprezintă timpul necesar fixării IgE pe mastocite și/sau bazofile. Pe fondul stării anafilactice, Ag specific injectat intravenos (în doză convenabilă) declanșează șocul anafilactic.

4) **Anafilaxia locală pasivă** (testul Ovary) poate fi reprodusă prin două metode: directă și inversată.

Scanned with OKEN Scanner

Anafilaxia locală pasivă directă se realizează prin injectarea intradermică a serului (0,1 ml) recoltat de la un animal căruia, în prealabil, i s-a indus o stare anafilactică și apoi i s-a administrat intravenos Ag specific plus colorantul macromolecular. După 10—15 minute, pe fața internă a pielii, la locul de administrare a Ac, apare pata inductoare a creșterii de permeabilitate caracteristică anafilaxiei cutanate pasive directe. Deși Ac sînt injectați direct în spațiile celulare, ca și în cazul ACA, este necesară o anumită perioadă de latență pentru ca reacția la stimulul antigenic secundar să poată fi declanșată.

Anafilaxia locală pasivă inversată poate fi realizată prin injectarea intradermică a Ag specific și apoi, intravenos, a Ac amestecați cu colorantul macromolecular.

Situații clinice

La om, tulburările de tip anafilactic pot fi induse de Ag aparent nonself și „spontane" (atopice).

Anafilaxia indusă la om este accidentală și echivalentă cu cea experimentală; pe fondul ei apar reacții sistemice de tip șoc anafilactic. Cel mai frecvent, reacțiile anafilactice sistemice sînt declanșate atunci cînd Ag sensibilizant reacționează cu anticorpii IgE fixați pe mastocite sau pe unele celule ale țesutului conjunctiv. Reacția alergen (antigen) — anticorp (reagină) are ca urmare eliberarea de histamină, SRS-A, serotonină, kinine etc., care, la om, acționează în mod special asupra vaselor sanguine, pe care le hiperpermeabilizează, și asupra căilor aeriene, la nivelul cărora produc bronhospasm.

Accidentele anafilactice de tip reaginic (prin IgE) apărute după al doilea contact trebuie deosebite de:

— accidentele de tip citotoxic, mediate de IgG și avînd ca efectori nespecifici activarea secvențială a complementului, cu efecte, pe de o parte citolitice, și, pe de altă parte, determinînd eliberarea mediatorilor anafilatoxinici (de ex., hemoliza posttransfuzională);

— reacțiile anafilactice de „agregare", care apar, de exemplu, după administrarea intramusculară, și mai ales intravenoasă, de gamaglobuline agregate, care, fixînd probabil complementul, îl activează, eliberînd anafilatoxinele și alți mediatori anafilactici;

— accidentele de tip anafilactic, care apar, de obicei, la primul contact cu Ag; accidentele de acest fel sînt, de asemenea, urmarea eliberării directe a mediatorilor chimici, în special a histaminei, datorită contactului dintre Ag și Ig la nivelul celulelor mastocitare. Acest tip de reacții sugerează că anafilaxia este dependentă de reglarea intrinsecă a rețelei imune.

Manifestările sistemice ale reacțiilor anafilactice în clinica umană sînt dependente, în mare parte, de aparatul sau sistemul lezat. Cele mai frecvente manifestări clinice sînt legate de poarta de intrare a Ag nonself:

— aparatul respirator: obstrucție bronșică, edem laringian;

— tractul gastrointestinal: greață, vărsături, colici abdominale, diaree (des cu sînge în scaun);

— sistemul cardiovascular : hipotensiune, colaps, șoc ;

— nivelul tegumentar : erupții eritematoase, pruriginoase, urticarii de cele mai diferite mărimi (pînă la urticarie gigantă).

Asocierea dintre leziunile cu astfel de localizări conferă particularitatea fiecărui caz de boală în parte.

Atopia (din greceşte boală ciudată, neobişnuită) este o stare reactivă, modificată (alergie), determinată genetic, prezentă la peste 5% din populație. Ea nu poate fi transferată (ca hipersensibilitate imediată prin IgE), iar tratamentul desensibilizant, benefic în anafilaxie, în acest caz este fără rezultat (Middleton, 1983). În înțelesul clinic actual, atopia este asociată cu, dar nu obligatoriu cauzată de IgE. Pe fondul ei pot să apară multiple accidente clinice : astm bronșic, rinită periodică, dermatită atopică, urticarie, edem angioneurotic, unele alergii alimentare, unele alergoze intestinale etc.

Fondul alergic determinat genetic reprezintă cauza favorizantă ; factorii etiologici declanșanți sînt reprezentați de Ag (alergenele) atopice (atopene). Se pare că atopenele au o g.m.relativ mică (34 000 pentru părul de cal, 20 — 30 000 pentru polen și praful de casă etc.) și includ în structura lor un conjugat protidopolizaharidic. Ele stimulează, la indivizii atopici, elaborarea de IgE, care se fixează pe celulele mucoasei bronșice nazale, conjunctivale etc. În continuare, mecanismul de declanșare a bolii atopice (alergice) pare a fi asemănător cu cel al acidentelor anafilactice.

Manifestările atopiei oscilează de la forme inaparente (puse în evidență doar prin teste de laborator) pînă la forme clinice dramatice, uneori mortale. Apariția accidentelor și gravitatea depind de o serie de parametri, al căror determinism este departe de a fi elucidat. Se poate afirma că unul din acești parametri este reprezentat de capacitatea individuală genetic determinată de a sintetiza IgE. În ultimă instanță, de cantitatea acestora ar depinde intensitatea reacțiilor alergice. Pare probabil ca „terenul alergic" din descrierile clasice să corespundă unei capacități potențiale, determinată genetic, de a răspunde prin sinteză crescută de IgE, anticorpi cutisensibilizanți etc., la un stimul antigenic convențional. La acești indivizi, tendința de a se sensibiliza la o serie de substanțe din ambianță are o incidență familială foarte ridicată ; modul de transmisie genetică este încă nedefinit. În plus, atopicii prezintă, pe de o parte, o hipersensibilitate constituțională a mucoaselor și, pe de altă parte, o tulburare de sensibilitate a receptorilor betaadrenergici, legată de activitatea adenilciclazei. Această tulburare ar favoriza secreția de anticorpi, eliberarea de histamină și producerea de bronhospasm. Nu este clar dacă acestea sînt și cauze pentru apariția în circulație și țesuturi a eozinofilelor, celule frecvent observate în bolile atopice (tabelul 20.XXVI)

Patogenie. Se poate afirma cu certitudine că instalarea stării anafilactice și apariția accidentelor imunoalergice depind de un anumit cuplu antigen (alergen) — organism predispus*.

Se consideră (Köning, 1983) că în cadrul cooperării dintre celulele T și B, adjuvantul asociat Ag stimulează, într-o primă etapă, celulele T

* Prin organism predispus se înțelege predispoziția unor reacții în cadrul balanței clonale. Exemplul experimental al unui cuplu de acest fel poate fi ilustrat de serumalbumina bovină/iepure : serumalbumina induce anafilaxie la iepure, dar nu și la șoarece (animal la care, pe cale directă, nu se poate induce anafilaxia). Dacă însă, la prima inoculare, serumalbumina bovină este asociată cu *Bordetella pertussis* atunci șoarecele face șoc anafilactic letal, după reinocularea numai a serumalbuminei bovine. Același fenomen se reproduce dacă serumalbumina este asociată, la prima inoculare, cu endotoxine bacteriene. Concluzia : starea de anafilaxie cu hipersecreție de IgE depinde, pe de o parte, de susceptibilitatea animalului imunizat și, pe de altă parte, de asocierea Ag specific ca adjuvant (în cazul de față, *Bordetella pertussis* sau endotoxina bacteriană) care favorizează elaborarea unui răspuns imun primar cu hiperproducție de IgE. Adjuvanții și, în mod special, un factor biochimic din *Bordetella pertussis*, denumit LPF (factor de promovare a limfocitozei), nu stimulează direct celulele B producătoare de IgE; el acționează mai ales asupra celulelor T.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XXVI

Boli cu eozinofilie tisulară și sanguină

Boala	Tisular	Sanguin
Sindrom Loeffler	+++	+++
Pneumonită cu eozinofilie	+++	++
Eozinofilie tropicală	+++	+++
Astm alergic	++	++
Rinită alergică	++	++
Polipoză nazală	++	++
Eczemă atopică	++	++
Urticarie	++	+→++
Nefrită interstițială	++	++
Hepatită (medicamentoasă?)	+++	++
Conjunctivită alergică	+++	+++
Vasculită alergică	+++	+++
Miocardită seroasă	+++	++
Sindrom Wiskott-Aldrich	++	++
Deficit de IgA cu atopie	+++	+++
Leucemie cu eozinofilie	+++	+++
Sindrom hipereozinofilic idiopatic	+++	+→++
Alergie medicamentoasă	++	+++
Helmintiază	+++	++
Pneumocistis carini	++	++
Boala Hodgkin	++	+

+++ = foarte crescut
++ = moderat crescut
+ = slab crescut

ajutătoare, iar într-o a doua etapă, și prin intermediul unei subpopulații de celule T_H, Ag stimulează celulele B formatoare de reagine. Pe acest fond este declanșat șocul anafilactic, după administrarea secundară a Ag specific fără adjuvant.

Există și alte argumente care pledează în favoarea intervenției raportului T_H—T_S în reacțiile de tip anafilactic.

Astfel, s-a demonstrat (Rocklin, 1983 b) că patologia atopicilor se datorează unui deficit al limfocitului T_S, în eliberarea probabilă a unor factori supresori pentru complexul T_H—B implicat în sinteza IgE. Anomalia a fost asociată lipsei de receptori histaminici de tip H_2.

Limfocitele T, care stau la baza acestor fenomene, funcționează ca celule ajutătoare ce cooperează la sinteza, de către celulele B, a IgE. Dacă această cooperare este reală, atunci efectele favorabile ale desensibilizării specifice s-ar datora nu numai elaborării de IgG blocante, ci și inducerii unei toleranțe a celulelor T ajutătoare, implicate în sinteza de IgE de către limfocitele B (Geha, 1985).

Înseamnă că: alergen/IgE nu indică obligatoriu starea de atopie; nu orice Ag care stimulează elaborarea de IgE ar fi un veritabil alergen; de asemenea, prezența alergenului în mediu sau chiar evidențierea lui prin testare cutanată nu indică obligatoriu rolul său în etiologia bolii alergice (în momentul testării). Ca să apară manifestarea clinică este necesară și intervenția unui factor atopic, încă necunoscut. Aportul celui de-al doilea component al acestui cuplu este indispensabil în declanșarea tabloului clinic al bolilor alergice (atopice) și el reflectă tulburarea rețelei imune (König, 1983; Knauer, 1983; Rocklin, 1983 b).

Forme clinice

În cele ce urmează vom aminti cîteva din cele mai frecvente boli alergice (atopice).

Astmul bronșic este o afecțiune pulmonară cronică, caracterizată clinic prin accese de dispnee paroxistică, produsă de spasmul bronșic, edemul mucoasei bronșice și hipersecreția de mucus a glandelor bronșice. Aceste modificări sînt consecința unui conflict alergen/reagină, care permite eliberarea locală (în parenchimul pulmonar) a mediatorilor anafilactici. Aceste simptome apar, de obicei, la indivizi atopici. În afara acestui tip de astm, denumit extrinsec, se descrie și un astm intrinsec (accesele de dispnee apar la bolnavii cu bronșită cronică). Alergenele incriminate în forma intrinsecă sînt reprezentate de componentele celulare ale bacteriilor participante la procesul inflamator (vezi capitolul 25, Inflamația).

Rinita alergică se caracterizează prin inflamații de tip exsudativ ale mucoasei nazale, care apar ca urmare a contactului cu alergene din aerul inspirat: edemul inflamator este bogat în eozinofile, iar sîngele, în IgE. Reacțiile dintre anticorpii reaginici și alergenele specifice inspirate permit eliberarea de substanțe vasoactive, cauza directă a fenomenelor clinice care caracterizează boala.

Boala fînului (de obicei sezonieră) apare prin inhalare de polen și este mediată de reagine. Ca urmare a reacției Ag—IgE, bolnavii prezintă o inflamație acută catarală a mucoasei nazale și conjunctivale.

Scanned with OKEN Scanner

Alergia alimentară (de obicei de tip reaginic) este o atopie care se manifestă după ingestia de diverse alimente (în special, peşte, ouă, fragi, nuci etc.). Leziunile caracteristice sînt cutanate, de tip urticarian sau eczematos, însoţite de vărsături, diaree, edem bucal etc.

Tulburări prin nestimularea cAMP

În cadrul tulburărilor care se caracterizează prin modificarea activităţii cAMP, datorită legării unui Ag de o Ig ataşată unei celule, ar putea fi cuprinse şi afecţiunile ce apar la nivelul limfocitelor B, care au Ig de membrană, dar care nu sînt activate adecvat. Deşi nu a fost direct dovedit, este de presupus că o tulburare ce se caracterizează prin lipsa de diferenţiere normală (adică prin nediferenţiere) poate fi consecinţa, pe de o parte, a unei proaste relaţii de tip Id—antiId dintre un Ag self şi limfocitul B şi, pe de altă parte, a unei stimulări neadecvate sau blocării diferenţierii prin anumite Ag nonself pătrunse în mediul intern :

— în ontogenie, diferenţierea limfocitelor se produce prin contactul dintre clonele limfocitare, adică receptorul acestora (Ig), şi anumite proteine inductoare (de fapt Ag self) (Wigzell, 1977 ; Chervenak, 1985) ;

— diferenţierea este dependentă de creşterea cAMP (Pazdernik, 1980 ; Pereţianu, 1983 b).

Referitor la tulburările de diferenţiere limfocitară, este cunoscut că unele boli „limfoproliferative", precum limfomul Burkitt, se datorează unor virusuri. În acest sens, pe limfocitele B au fost izolaţi receptori pentru agenţi patogeni de acest fel, de exemplu pentru virusul Epstein—Barr sau pentru virusul reo tip III (Frade, 1985 ; Co, 1985). Sînt observaţii care pledează în favoarea unor astfel de mecanisme în patogenia bolilor prin tulburarea diferenţierii ; cu alte cuvinte, astfel de boli pot fi incluse în cadrul larg al afectărilor de tip Id—antiId, caracterizate prin proasta activare a mecanismelor cN dependente de adenilat ciclaza.

b. TULBURĂRI DATORATE AFECTĂRII SISTEMULUI GC—cGMP

Există situaţii (poate cele mai frecvente) în cadrul imunocompetenţei, în care Ag, legat de Ig, stimulează cu precădere sistemele cGMP sau poate sistemul PKC (proteinkinazei C) recent descris (Nishizuka, 1984) (fig. 20.48). Aceste situaţii sînt reprezentate de fagocitoză şi proliferare.

În această ordine de idei, este interesant de menţionat posibilitatea existenţei de tulburări specifice, induse de Ag, a unor fenomene de tipul celor menţionate. Ne referim la tulburări în afara proliferării, lipsa lor din anumite „imunodeficienţe" (vezi p. 113), sau fagocitozei (vezi p. 258), care, deşi există, nu au fost studiate în sensul aspectelor prezentate aici.

Fenomenul invers lipsei de stimulare, adică suprastimularea unei clone prin Ag, posibil în cazul „autoimunităţii" sau „bolilor limfoproliferative", este puţin probabil, din moment ce autoimunitatea nu poate fi considerată ca o boală prin suprastimulare (vezi p. 281), iar proliferările limfoide pot fi mai degrabă boli de nediferenţiere (vezi p. 116).

Scanned with OKEN Scanner

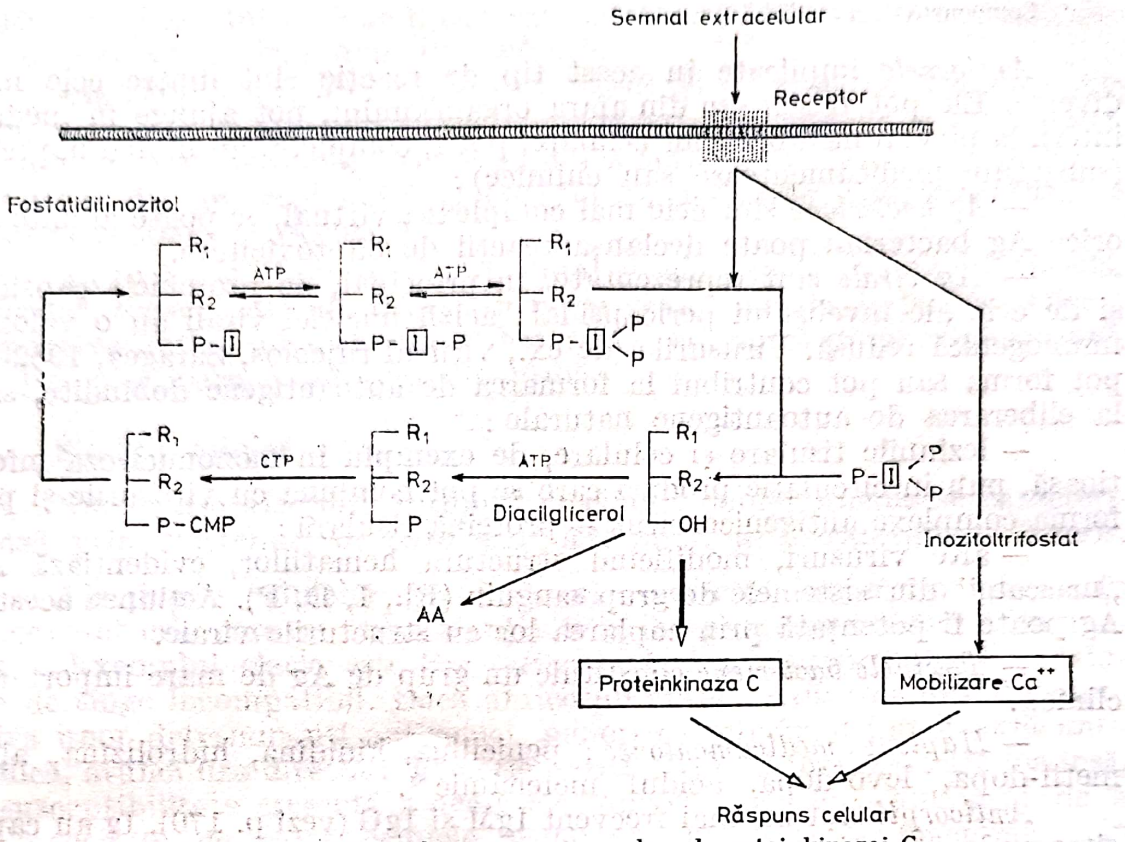


Fig. 20.48. — Sistemul de mesager secundar al proteinkinazei C.
Prin preluarea a doi radicali fosfat (P), fosfatidil-inozitolul trece în fosfatidil-inozitol difosfat, care sub influența unui semnal extracelular (prin intermediul unui receptor specific) duce la formarea de inozitol trifosfat și diacilglicerol. Acesta din urmă poate urma două căi, dintre care cea mai importantă este stimularea proteinkinazei C, enzimă implicată apoi în procesele proliferative; a doua cale este formarea de arahidonat (AA), permițînd apariția derivaților acestuia (prostaglandinele și leucotrienele). Acțiunea proteinkinazei C se realizează (ca și în celelalte sisteme de mesageri secundari) în conjuncție cu mobilizarea cationului sistolic, Ca^{++}.
R_1, R_2 = grupări acil (acizi grași) (de cele mai multe ori acidul din poziția 2 este nesaturat=arahidonic); I = inozitol; ATP = adenozintrifosfat; CTP= citozintrifosfat.

2. BOLI CONDIȚIONATE DE LEGAREA Ig DE UN Ag APARȚINÎND UNEI CELULE

Al doilea tip de legături Id—antiId, în care sînt implicate Ig, este cel în care are loc o reacție Ig—Ag, la care Ag este component al unei membrane celulare sau Ag a fost adsorbit pe membrana celulară. Pentru acest tip de reacție există două situații diferite; cu distrugere (liză) celulară (prin complement sau celulă) și fără distrugere (urmată de stimularea celulară sau inhibarea acesteia).

a. TULBURĂRI PRIN LIZĂ CELULARĂ

Cel mai frecvent, liza celulară, prin relația Id—antiId, este datorită complementului; ea poate apărea și prin alte mecanisme, de exemplu, atunci cînd Ig leagă celule K sau macrofage (fig. 20. 31) (vezi și cap. 26, Fiziopatologia transplantului).

Componentele reacției

Antigenele implicate în acest tip de reacție sînt dintre cele mai diverse. Ele pot fi self sau din afara organismului, pot ajunge în mediul intern la nivelul membranelor celulare, pot fi complete sau numai haptene (substanțe medicamentoase sau chimice) :

— *Ag bacteriene* sînt cele mai complexe ; virtual, se poate admite că orice Ag bacterian poate declanșa reacții de citotoxicitate.

— *Ag virale* sînt reprezentate, în principal, de proteinele capsidei și de cele ale învelișului pericapsidal ; acizii nucleici virali au o valoare imunogenică redusă. Virusurile (de ex., virusul rujeolos, Saragea, 1982 c) pot forma sau pot contribui la formarea de autoantigene dobîndite, sau la eliberarea de autoantigene naturale :

— leziunile tisulare și celulare, de exemplu în mononucleoza infecțioasă, pun în circulație produși care se pot combina cu virusurile și pot forma complexe antigenice virus — proteină tisulară ;

— alte virusuri, modificînd structura hematiilor, evidențiază Ag „mascate" din sistemele de grup sanguin (Rh, I, D, P). Acțiunea acestor Ag poate fi potențată prin cuplarea lor cu structurile virale.

— *Toxinele bacteriene* constituie un grup de Ag de mare importanță clinică.

— *Haptene medicamentoase* : penicilina, kinidina, hidrolizina, alfa-metil-dopa, levo-dopa, acidul mefenamic *.

Anticorpii sînt cel mai frecvent IgM și IgG (vezi p. 170). Ig au capacitatea de a activa complementul și, pe această cale, conduc la liză celulară.

Reacția de liză celulară

Apare după cuplarea Ig cu Ag legat de o celulă și este consecința intervenției complementului (vezi p. 187) ; în unele cazuri (de exemplu, în transplant) este consecința activității unor celule de tip K sau macrofage, celule care prezintă RFc (prin intermediul RFc, celulele respective au capacitatea de a intra în contact cu celule-țintă de care Ag este atașat). Urmarea reacțiilor respective este liza celulară, care nu presupune modificarea etapelor reactivității imune, ci numai o proastă reglare cantitativă a proceselor.

Modele experimentale

Numeroase cercetări au avut ca punct de plecare *leziuni ale celulelor circulante*, adică ale eritrocitelor (hemoliză), trombocitelor (trombocitoliză) și granulocitelor (granulocitoliză). Situații de acest fel se întîlnesc frecvent și în clinica bolilor imune pe care le prezentăm în continuare.

Alte cercetări experimentale au arătat că limfocitele T umane posedă determinanți antigenici asemănători cu unele structuri antigenice ale *neuronilor* la șoarece. Această asemănare explică reacțiile încrucișate, urmate de citoliza neuronilor de șoarece, induse de anticorpii de șoarece antilimfocite T umane. Rezultatele acestor cercetări sugerează că manifes-

* Teoretic, orice medicament poate induce leziuni citotoxice.

tările cerebrale din LES ar fi datorate citotoxicității prin Ac antilimfocite T, ce străbat bariera hematoencefalică.

Rinichiul a fost obiectul multor cercetări realizate cu ser nefrotoxic administrat la numeroase specii animale prin injecție de extract renal, obținîndu-se Ac heterologi. După acțiunea anticorpilor heterologi, urmează formarea de anticorpi autologi antirinichi, activarea complementului și citoliza celulară consecutivă.

Au mai fost studiate experimental și *alte țesuturi* : mușchi, tiroidă, miocard, creier, testiculi, ovare. În fiecare caz, apariția de leziuni reflectă depunerea anticorpilor circulanți heterologi sau autologi pe celulele-țintă, cu liza ulterioară a acestora din urmă.

Situații clinice

Numeroase afecțiuni întîlnite în clinica bolilor umane se caracterizează prin existența, în patologia leziunilor, a mecanismului descris.

Afecțiunile celulelor circulante ale mediului intern (în special în sînge) sînt cele care au atras atenția de la începutul cercetărilor de imunologie. Exemplul clasic este *liza intravasculară a hematiilor* după transfuzia de sînge incompatibil. Dacă anticorpii antihematie sînt dirijați împotriva unor determinanți antigenici, minori ca număr și importanță antigenică, atunci liza directă a hematiei poate să nu se producă ; are loc însă, o susceptibilitate crescută a acestor complexe hematie — anticorpi de a fi fagocitate de către celulele sistemului monocitar — macrofagic, în special de la nivelul splinei. Complementul este frecvent, dar nu întotdeauna, implicat în acest proces. Același fenomen se produce în caz de sensibilizare la Ag hematiilor, ca urmare a unei infecții bacteriene sau virale, sau după interacțiunea cu droguri care alterează membrana hematiei.

Trombocitele pot fi sensibilizate și lizate fie ca urmare a prezenței anticorpilor antitrombocitari, ca în purpura trombocitopenică idiopatică, fie prin apariția unor anticorpi antidrog, ca în cazul kinidinei, care induce trombocitopenie. Trombocitoliza este urmată de eliberarea de serotonină și de factori care intervin în stadiile incipiente ale coagulării.

Granulocitopenia poate fi rezultatul unei reacții citotoxice fie prin Ac specifici, fie prin Ac împotriva unor droguri adsorbite pe suprafața granulocitelor.

Frecvența crescută a afecțiunilor celulelor circulante prin folosirea de medicamente necesită cîteva precizări (Saragea, 1982 c) :

— Citopeniile „alergice" medicamentoase interesează, de obicei, o singură linie celulară ; trombocitară, granulocitară sau eritrocitară. În această categorie intră : anemiile hemolitice, care apar adesea după administrarea continuă de clorpromazină sau fenacetină, agranulocitozele condiționate de administrarea amidopirinei sau kinidinei și purpurele trombocitopenice produse de sedormid.

— Deși poate fi produsă de numeroase droguri, patogenia hemolizei imune pare a fi comună tuturor drogurilor * ; primele semne de hiper-

* Acestea pot acționa „alergic" prin toate mecanismele patogeniei imune și se pot manifesta clinic polimorf (tabelul 20. XXVII).

hemoliză coincid cu apariţia Ac de tip IgG, fixaţi pe hematii şi liberi în ser; dacă se întrerupe administrarea drogului, hiperhemoliza încetează, chiar dacă în circulaţie persistă încă Ac antidrog. Înseamnă că liza eritrocitară este indirectă; ea este secundară reacţiei Ac specifici cu drogul fixat pe hematie. Dovada: transferul Ac antidrog la indivizi normali nu produce hiperhemoliză; hiperhemoliza apare dacă, concomitent, se administrează şi drogul specific.

Tabelul 20.XXVII

Principalele manifestări clinice ale alergiei medicamentoase şi principalele medicamente responsabile

Piele	rash, urticarie, eczemă, purpură, eritem polimorf, fotosensibilizare, s. Stevens-Johnsons-Lyell etc. (antibiotice, sulfamide, aspirină)
Sînge	— hemoliză (metil-dopa, penicilină, PAS) — leucopenie (sulfamide, tolbutamid, cloramfenicol) — trombocitopenie (kinidină, sulfamide, fenilbutazonă)
Ficat	— hepatită citolitică (halotan, sulfamide, PAS, izoniazidă) — hepatită colestatică (clorpromazină, metiltestosteron, tiouracil)
Rinichi	nefrită interstiţială: — acută (antibiotice) — cronică (fenacetină)
Plămîn	— astm (penicilină, aspirină, enzime) — pneumopatii interstiţiale (nitrofuran, amiodaronă, sulfamide, metotrexat)
Manifestări sistemice	şoc anafilactic (penicilină, vitamina B, anestezice locale) — boala serului, vascularite (antibiotice, sulfamide, hidantoină) — sindrom lupic (hidralazină, procaniamidă, INH) — febră (kinidină, tiouracil, sulfamide, antibiotice)

Se presupune că hemoliza datorată reacţiilor Id— antiId determinată de droguri se produce prin două mecanisme (fig. 20.49)*:

— Grupările determinante ale drogului se cuplează cu anumite fracţiuni celulare sau plasmatice; Ac antidrog produc liza indirectă a hematiei, trombocitului etc. purtător. Explicaţia: în patogenia anemiilor hemolitice produse de penicilină, kinidină etc., Ag este reprezentat de medicamente + membrana eritrocitară; medicamentul îndeplineşte funcţia de haptenă, membrana eritrocitară, pe cea de purtător. Ag complet stimulează elaborarea de Ac specifici antimedicament. Aceştia, reacţionînd cu drogul, activează complementul, cu efect indirect eritrolitic (vezi şi p.191).

— Cuplarea medicamentului cu membrana eritrocitului, granulocitului etc. determină modificarea structurii membranei, cu evidenţierea neadecvată de Ag, care modifică echilibrul reţelelor imune; Ac formaţi

* Aceste mecanisme par a fi valabile pentru orice tip de Ag ce se leagă de o membrană celulară.

sînt îndreptați specific nu spre drog, ci spre neoautoantigenele apărute. Un astfel de mecanism a fost descris pentru cefalosporine (Bergier, 1982).

Afecțiuni nefrologice în care există un mecanism asemănător de producere a leziunilor imune (Theofilopoulos, 1983):

— La începuturile „erei" de transplant renal, pentru a preveni respingerea alografei, bolnavii erau tratați cu ser antilimfocitar. Ac heterologi formați erau îndreptați împotriva Ag membranei bazale glomerulare.

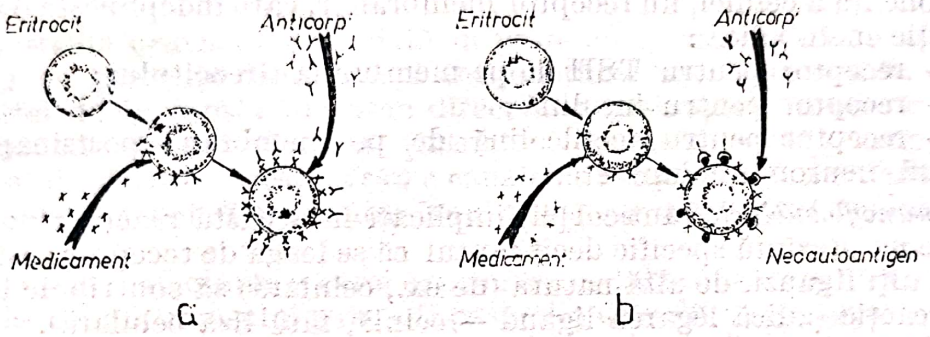


Fig. 20.49. — Mecanisme de citoliză prin reacție idiotip—antiidiotip indusă de medicamente.

a. Medicamentul-haptenă stimulează formarea de anticorpi antimedicament (antidrog), care prin activarea complementului va liza celula (eritrocit). **b.** Medicamentul se leagă (adsorbit) de membrana celulară, ducînd la formarea de Ag self (neoantigen) ce vor tulbura echilibrul rețelei și vor determina formarea de anticorpi antineoantigen; activarea complementului determină și în acest caz liza eritrocitului.

Aceasta explică de ce, odată injectați pacienților, Ac heterologi antilimfocitari se depozitau în lungul membranei bazale glomerulare a rinichiului transplantat. Efectele lor în producerea bolii renale, asemănătoare cu clasica nefrită prin ser nefrotoxic, erau mascate însă de procesul de rejecție a grefei;

— În sindromul Goodpasture (nefrită + pneumonită) are loc depunerea lineară, în lungul membranei bazale glomerulare, a Ac cu specificitate pentru membrana bazală glomerulară și pulmonară. Depozitarea Ac în aceste două zone explică principalele simptome; hematuria, insuficiența renală și hemoptizia recurentă;

— Depozite lineare de anticorpi pe membrana bazală glomerulară se mai întîlnesc și în boli ca: sclerodermia, glomerulonefrita diabetică, LES, periarterita nodoasă, nefropatia gravidică. Procesul primitiv de boală în aceste cazuri duce la leziune renală glomerulară. Ac anti-membrană bazală glomerulară se dezvoltă ca un fenomen secundar.

Afecțiuni la nivelul pielii. Reacția imună cauzată de depunerea anticorpilor circulanți în lungul membranei bazale la joncțiunea dermoepidermică a fost asociată pemfigusului.

b. TULBURĂRI FĂRĂ LIZĂ CELULARĂ.

Tulburările încadrate aici, deși puse în evidență abia în ultimii ani, par a fi cel mai frecvent întîlnite în clinică; stimularea prin liganzi imuni,

inhibarea celulară, a unei anumite funcţii celulare, a unui anumit grup de celule sau ţesuturi pare a fi una dintre cele mai importante activităţi ale SI, consecinţă care concură la menţinerea unui echilibru adecvat între populaţiile celulare ale organismului. Devierea de la aceasta a fost identificată în tot mai multe modele experimentale şi în clinică.

Componentele reacţiei

Antigenul, pentru acest tip de reacţie, este, în cele mai multe cazuri, o componentă a celulei, un receptor membranar, care îndeplineşte o anumită funcţie metabolică :

— receptor pentru TSH de pe membrana tireocitului ;
— receptor pentru insulină ;
— receptor pentru acetilcolină de pe membrana postsinaptică a joncţiunii neuromusculare etc.

Imunoglobulinele (anticorpii) implicaţi în această reacţie sînt de tip IgG. Ele nu prezintă specific decît faptul că se leagă de receptor ; este posibil ca şi alţi liganzi, de altă natură (de ex., celulară) să contribuie la acest tip de reacţie (adică legarea ligand — celulă, fără liză celulară).

Reacţia

Este specifică pentru tipul de legătură Ig—antiId (Mackay, 1983). Ca urmare, se pot produce (fig. 20.50) :

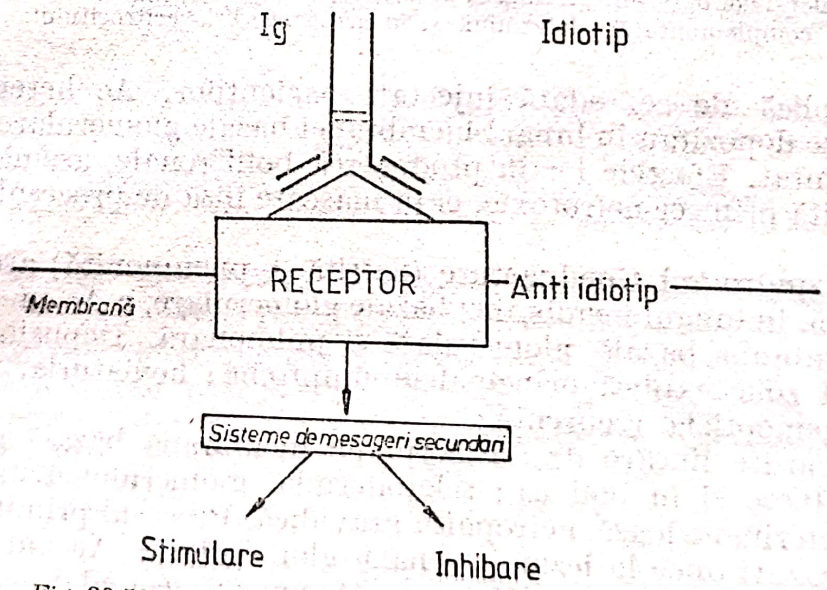


Fig. 20.50. — Stimulare/inhibare prin mecanism idiotip - antiidiotip la nivelul unor receptori membranari.

— blocajul situsului de recunoaştere al receptorului ;
— stimularea receptorului, prin imitarea acţiunii ligandului său „natural" ;
— lezarea receptorului sau/şi a celulei, fie numai de către anticorpul antireceptor, fie şi cu participarea complementului sau altor efectori (celule) ;

— degradarea accelerată a receptorului;
— alterarea afinității sau a legăturii pe receptor pentru ligandul său „natural".

Situații clinice

Numeroase boli sînt condiționate de activarea liganzilor imuni în sensul creșterii sau inhibării funcției organului sau celulei; interacțiunea dintre elemente este strict de tip Id—antiId.

Miastenia gravis este asociată în peste 30% din cazuri cu anomalii imune și cu prezența de anticorpi antijoncțiune neuromusculară; efectul unor astfel de Ig constă în: atac direct al postsinapsei, în aceste cazuri chiar mediat de complement (intricare de mecanisme?), degradarea receptorului, blocarea acestuia sau a canalelor pentru Ca^{++}. În unele cazuri de miastenie, Ig pot fi transmise transplacentar, provocînd modificări la fetus.

În această afecțiune a cărei exprimare de laborator este predominant „umorală", rolul timusului pare a fi pe deplin dovedit în patogenie, nu atît prin asocierea frecventă cu timoame sau hiperplazii timice, ci prin alterarea balanței clonale (Hohfeld, 1984), (vezi și p. 298, 314).

Diabetul zaharat insulinodependent face parte dintr-o categorie aparte de boală endocrină (Perețianu, 1985 a). Peste 20% din pacienți prezintă IgG cu acțiune de legare de receptorul insulinic. Astfel de cazuri se asociază frecvent cu *acantozis nigricans* și cu alte afecțiuni „autoimune": LES, Sjögren etc. Tratamentul necesită doze foarte mari de insulină (vezi p. 317).

Hipertiroidismul din boala Graves-Basedow este poate cea mai investigată afecțiune în care Ig posedă capacitatea de stimulare a funcției unei celule, adică a tireocitului (vezi p. 317). Numeroase Ig izolate (LATS, TSI, HTS etc.) pot crea confuzie în ceea ce privește specificitatea lor, dar ele nu sînt decît nume diferite, în funcție de modelul experimental sau cazul clinic studiat; ele nu trădează decît existența așa-numitelor „imagini interne" apărute în rețeaua imună.

Mixedemul idiopatic poate fi urmarea inhibării concomitente a funcției și creșterii celulare prin Ig; spre deosebire de acesta, în **tiroidita Hashimoto**, Ig blochează numai funcția, permițînd creșterea normală a tireocitului. În acest sens, se poate vorbi de o disociere în funcțiile liganzilor imuni pentru un anumit receptor celular (vezi și p. 315).

Astmul bronșic și rinita „alergică" pot fi urmarea unui dezechilibru în ceea ce privește blocarea prin Ig a receptorilor betaadrenergici, fenomen care conduce la scăderea acțiunilor adrenergice endogene, motiv pentru care se poate declanșa criza; datorită acestui fapt, tratamentul cu betaadrenergice este ineficient în astmul bronșic.

Anemia Biermer este caracterizată prin blocarea sau distrugerea factorului intrinsec, responsabil de absorbția vitaminei B_{12}; patogenia bolii se caracterizează prin prezența de Ig cu acțiune distructivă a celulelor parietale ale mucoasei gastrice (în cadrul gastritei cronice atrofice). Un

element nou în cercetarea patogeniei acestei boli (atrofia gastrică) constă în izolarea, pe lîngă anticorpii amintiţi, a unor Ig cu acţiune de distrugere a celulelor endocrine ce secretă gastrină (De Aizpurua, 1985) (vezi şi p. 313).

Multe alte situaţii clinice pot sugera rolul liganzilor imuni în patogenia afectărilor respective : de exemplu, crize adrenergice fără catecolamine, galactoree fără prolactină, blocarea/stimularea receptorilor pentru transferină (Goding, 1982), cu urmare de hipo- sau hiperproliferare (pentru unele detalii vezi şi p. 116).

B. Tulburări (leziuni) apărute prin complexe imune

În condiţii normale, un Ag solubil (self sau nonself) pătruns în mediul intern al macroorganismului declanşează o serie de mecanisme fiziologice care duc, în cele din urmă, la epurarea lui din torentul sanguin. Indiferent dacă este vorba de eliminare renală sau de reacţii de degradare enzimatică ce au loc în ficat, în polimorfonucleare sau în monocite şi în spaţiile intercelulare, prin intervenţia macrofagelor, esenţial rămîne faptul că nivelul Ag se reduce simţitor înainte de a reacţiona în totalitate, liber, cu Ac circulanţi specifici. Incapacitatea de epurare conduce la acumularea de complexe imune (CI) şi, consecutiv, la apariţia de leziuni tisulare, locale sau sistemice.

În cazul unui organism în prealabil imunizat, care conţine un nivel sanguin de Ac specifici convenabil, cantităţile relativ mici de Ag rămas liber în circulaţie formează complexe antigen/anticorp solubile, ce sînt epurate rapid prin mecanismele fiziologice amintite.

Dacă mediul intern este invadat brusc de cantităţi mari de Ag solubil, posibilităţile de epurare sînt depăşite; Ag solubil rămas în sînge şi umorile organismului reacţionează cu Ac specifici care, iniţial, se găseau în titru scăzut, formînd complexe imune solubile în zona excesului de Ag. Acestea precipită în sînge şi, fiind vehiculate de circulaţie, ajung în anumite reţele capilare care operează ca o sită. Aici, CI se depun, producînd leziuni inflamatoare caracteristice bolii serului şi omologilor ei.

Dacă în organismul în prealabil imunizat există titruri mai ridicate de Ac şi dacă, pe acest fond, se administrează cantităţi convenabile de Ag specific se formează complexe imune în zona excesului de Ac. care se depun ca atare la locul de administrare a Ag. Capacitatea locală de epurare a complexelor imune, prin captare intracelulară de către polimorfonucleare şi macrofage, fiind depăşită, se formează fenomene inflamatoare locale de tip Arthus.

Cu alte cuvinte, situaţiile experimentale şi clinice arată că patologia prin complexe imune nu se datoreşte relaţiilor directe dintre Id şi antiId, ci formării, peste un anumit prag, a acestor complexe. Cantitatea neadecvată de CI, pe de o parte, şi raportul acestora cu Ag sau Ig libere, pe de altă parte, permit activarea complementului, responsabilă, în majoritatea cazurilor, de leziunile apărute (tabelul 20.XXVIII).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XXVIII

Leziunile generate după formarea de complexe imune

— Formarea complexelor Ag — Ac în general cu exces de Ag
— Fixarea complementului de către complexele imune
— Eliberarea componentelor chemotactice ale C pentru leucocite
— Lezarea trombocitelor, cu eliberare de PAF și alte amine biogene
— Creșterea permeabilității vasculare (prin factorii eliberați de trombocite și leucocite)
— Localizarea complexelor imune în pereții vaselor
— Fixarea, în continuare, a complementului și eliberarea de factori chemotactici
— Infiltrare cu PMN și macrofage
— Ingestie de CI de către neutrofile și eliberare de enzime lizozomale
— Depozitare de fibrină
— Regresie sau vindecare, sau depozitare cronică (cel mai frecvent în patologie) și inflamație.

Componentele reacției

Antigenul. Aproape orice Ag care determină răspuns imun prin Ac poate duce la formarea depozitelor de complexe imune în țesuturi.

Metoda clasică de producere a bolii prin complexe imune a fost, în condiții experimentale, injectarea de ser heterolog. Acesta conține mai multe proteine, ceea ce a creat dificultăți în studiile experimentale. Pentru acest motiv, s-au studiat consecințele injectării unei singure proteine serice heterologe la cobai. S-a constatat că efectele injecției de BSA (*bovin serum albumine*) la cobai diferă în funcție de repetabilitatea administrării și de doza Ag administrat. În majoritatea experiențelor, o singură injecție a fost urmată de evoluția favorabilă a manifestărilor clinice, ca în boala serului. La animalul în prealabil sensibilizat, injectarea unei doze mari de Ag a dus la dezvoltarea unei reacții anafilactice, urmată, la animalele care au supraviețuit, de apariția unei reacții severe, cu aspect histologic de tip Arthus.

În afară de proteinele serice heterologe, și alte antigene exogene pot produce la om boli cu complexe imune variate (infecții bacteriene și virale, unii agenți terapeutici etc.).

Drogurile pot îndeplini funcția de haptenă; fixate pe un purtător, proteinele serice pot stimula SI cu formare de anticorpi și antihaptene, care formează complexe imune cu haptene, urmate de depunerea lor în țesuturi.

Dintre Ag endogene implicate în acest proces, menționăm antigenele DNA (ca în lupusul eritematos sistemic).

Anticorpii. Imunoglobulinele din clasele IgG și IgM sînt în mod obișnuit implicate în formarea și depozitarea complexelor imune în țesuturi. Particularitățile genetice ale gazdei, natura, calea și modul de administrare a Ag sînt cîteva din condițiile care influențează hotărîtor afinitatea pentru un anumit țesut, nivelul seric și caracterul de a fi precipitanți sau neprecipitanți ale Ac care participă la formarea complexelor imune.

Complexele antigen—anticorp. Formarea de CI este un proces dinamic pentru că permanent se produc schimbări în concentrația Ag, a Ac și a complexelor antigen—anticorp. Aceste schimbări influențează comportamentul biologic al complexelor antigen—anticorp, pentru că proprietățile acestora din urmă depind de condițiile în care ele se formează și, respectiv, de raporturile dintre concentrația Ag și Ac : în exces de Ag echivalent sau în exces de Ac.

Scanned with OKEN Scanner

Complexele imune formate în condiţiile unui mare exces de Ag sînt relativ mici, cu constanta de sedimentare de aproximativ 15 şi formula moleculară $Ag_2—Ac_2$. Scăderea moderată a excesului de Ag duce la formarea, în continuare, de complexe imune, însă mai mici, cu constanta de sedimentare 8,5 S şi formula moleculară $Ag_1—Ac_1$. Dacă excesul de Ag este mare, formula moleculară este $Ag_2—Ac_1$, $Ag_3—Ac_2$ etc.*. În cazul nivelelor intermediare de Ac, se formează complexe imune cu g.m. peste 1 000 000. Complexele imune cu o densitate mai mică de 19 S fixează mai slab complementul şi au timpul de înjumătăţire intravascular mai prelungit. Complexele imune cu constanta de sedimentare mai mare de 19 S fixează mai bine complementul şi au timpul de înjumătăţire intravascular relativ mai scurt.

Legătura dintre complexitatea structurii complexelor imune şi clearance-ul lor din plasmă are implicaţii în distribuţia complexelor imune în organe. Studii ale ratei clearance-ului complexelor imune marcate radioactiv au arătat că cele cu g.m. peste 11 S sînt rapid îndepărtate de către sistemul monocitar—macrofagic la nivelul ficatului; mai puţin de 1% din totalul CI au fost depozitate în plămîni, rinichi** sau splină.

Reacţia

Formarea complexelor imune „toxice" este un fenomen specific; procesele patologice pe care le produc sînt nespecifice. Efectele lezionale apar şi operează în mod similar, indiferent de natura şi de specificitatea Ag.

Atît complexele imune care precipită rapid, cît şi cele care rămîn solubile, capătă proprietăţi noi, pe care nu le posedă nici Ag, nici Ac specifici, nici complexele care se formează în zona de echivalenţă. Ele au capacitatea de a activa şi fragmenta C3 şi C5, din care rezultă, pe de o parte, polipeptide cu acţiuni biologice similare celor ale anafilatoxinei clasice (cresc permeabilitatea capilarelor, contractă musculatura netedă şi eliberează histamina din ţesuturi, cresc histaminemia locală) şi, pe de altă parte, polipeptide cu acţiune chemotactică pentru PMN. S-a precizat că aderenţa PMN de complexe imune, în prezenţa complementului, produce o serie de modificări care activează enzimele lizozomale. S-a stabilit dependenţa fenomenelor de imunoaderenţă de fracţiunea C3 şi de clasa sau subclasa de Ig: aderenţă mare şi prelungită pentru IgG şi IgA, redusă sau nulă pentru IgM şi IgG.

În cursul procesului de fagocitare a complexelor imune, PMN aderente la CI eliberează enzime proteolitice foarte active (proteinaze neutre, colagenaze, betaglucuronidază, fosfatază acidă) care induc formarea de kinine, cu rol vasodilatator, şi proteine policationice, care cresc permeabilitatea vaselor mici (arteriole, capilare şi venule). La creşterea permeabilităţii contribuie şi histamina eliberată în urma mastocitolizei, precum şi alte molecule nehistaminice. Se produc astfel leziuni tisulare locale şi o

* După o singură injecţie de BSA 0,5 g, la cobai, s-au eliberat IgG cu afinitate scăzută, care au format agregate mici de complexe imune, cu g.m. de 300 000 — 500 000 şi cu formula moleculară $Ag_2—Ac_1$ sau $Ag_3—Ac_1$. Rareori s-au format complexe imune mari, cu g.m. de peste 1000 000 şi cu IgM cu legare slabă. După injecţii repetate de BSA, unii cobai au produs nivele scăzute, iar alţii nivele intermediare de anticorpi; în cazul nivelelor joase de Ac au avut activitate ridicată şi au format complexe imune cu g.m. de 500 000 — 700 000.

** Pentru CI cu g.m. de peste 1 000 000 daltoni, formate cu IgM, aspectul histologic este de glomerulonefrită acută. Pentru CI cu g.m. de 500 000—700 000 daltoni, aspectul histologic este de glomerulonefrită proliferativă difuză.

Scanned with OKEN Scanner

intensă reacție inflamatorie (vezi 384 p.). Unele leziuni pot fi produse de liza consecutivă activării complexului $\overline{C5b67}$, care, atașîndu-se de suprafața celulelor vecine, activează fragmentul $\overline{C89}$.

În rezumat, atît complexele imune care precipită rapid, cît și cele care rămîn solubile, declanșează o serie de mecanisme nespecifice, care coexistă sau se succed în timp; ponderea lor în producerea fenomenelor lezionale este mai mare sau mai mică, în funcție de: structura Ag, cantitatea și calitatea Ag specifici (care, pentru același stimul antigenic, variază de la individ la individ), de gradul de toxicitate al complexelor imune formate (care variază în funcție de diversele populații de anticorpi cu structuri diferite), de cantitatea complexelor imune formate și de starea reactivă a organismului în care se formează complexe imune. La acestea, se adaugă sediul în care se produc:

— complexele imune formate local, la locul de pătrundere a Ag în organism (fenomen observabil în cazul pătrunderii unui Ag nonself); se pot produce numeroase tipuri de leziuni anatomoclinice;

— complexele imune ce se formează în circulația sistemică; din acest sediu general, ele pot migra și pot produce leziuni în cele mai diferite organe și țesuturi.

Tulburări produse de complexele imune [generate local

Modele experimentale — fenomenul Arthus (fig. 20.51)

Complexele imune care precipită rapid, depășind capacitatea de epurare locală a lor, prin captare intracelulară de către PMN și macrofage, provoacă reacții inflamatorii exsudativ-hemoragice de tipul celor descrise, în 1903, de Arthus și Breton.

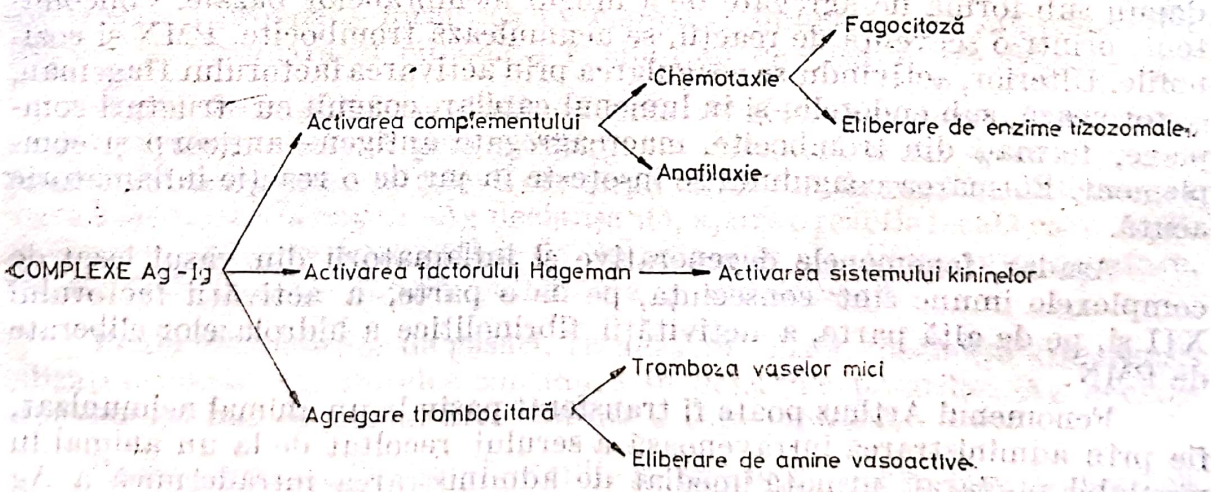


Fig. 20.51. — Secvența reacțiilor declanșate de complexele imune în reacția Arthus.

Autorii au inoculat subcutanat, la iepure, în mod repetat, la 4—6 zile interval, cîte 5 ml ser de cal și au constatat *local*:

— după a patra inoculare, apariția unor fenomene inflamatorii, care persistau 2 — 3 zile;

— după a cincea inoculare, fenomenele inflamatorii reapăreau mai intense și dispăreau după 4—5 zile;

— la 2—3 ore după ultima inoculare, apărea o inflamaţie persistentă, caracterizată prin edem, trombusuri intravasculare, complexe formate din fibrină, trombocite şi PMN, care evoluau spre necroză.

Simplificînd, putem spune că, pentru reproducerea fenomenului Arthus, sînt necesare o serie de inoculări preparante cu Ag. Pe acest fond, injecţia declanşantă duce la apariţia reacţiei inflamatorii caracteristice.

Urmînd în dinamică instalarea fenomenului de tip Arthus, se constată că :

— injecţiile preparante stimulează elaborarea de Ac precipitanţi (IgG sau IgM);

— injecţia declanşantă, administrată obligatoriu în piele, duce la aglomerarea locală de Ac şi la formarea de complexe imune, care, depăşind capacitatea de epurare locală, sedimentează. Se formează astfel aglomerări granulare locale, de Ag şi gamaglobuline (de cele mai multe ori IgG); alte aglomerări sînt localizate extra- sau intravascular, pe partea exterioară a membranei bazale care, de multe ori, este modificată;

— complexele imune aglomerate local activează sistemul de proteine ale complementului, care eliberează, în mediul vecin factori anafilatoxinici (C3a şi C5a), ce cresc cantitatea locală de histamină şi permeabilitatea vasculară; concomitent, anafilatoxinele au efect chemotactic (atrag în mediul de reacţie un număr crescut de fagocite);

— în cursul procesului de fagocitare a complexelor imune se eliberează enzime proteolitice, care induc formarea de kinine, cu rol vasodilatator şi permeabilizant; se produc astfel leziuni ale pereţilor vasculari, vasodilataţie, edem şi necroze celulare;

— necrozele sînt accentuate cu ataşarea (pe membrana celulelor vecine cu agregatele de complexe imune) fragmentului $\overline{C5b67}$ prin intermediul complexului $\overline{C89}$, care induce liza celulelor din vecinătate;

— leziunea pereţilor vaselor mici din zona inflamaţiei favorizează activarea factorului XII şi coagularea intravasculară, cu trombozarea vasului şi apariţia ischemiei şi necrozei; factorul XII Hageman activat creşte cantitatea de kinine în mediul de reacţie, care sporeşte şi prin eliberarea lor din masa de trombocite agregate în zona de coagulare;

— kininele, activînd complementul seric, creează un cerc vicios; în acelaşi timp, ele au efect chemotactic pentru leucocite;

— în final, prin intervenţia inhibitorilor complementului şi în special a componentei C1, fenomenele se autolimitează, iar prin intervenţia fibrinolizei locale, factorul XII activat este parţial digerat.

Deci, în fenomenul Arthus, complexele imune formate în circulaţie, după ce lezează endoteliile capilarelor, traversează peretele vasului şi se depun sub formă de agregate de-a lungul membranelor bazale. Concomitent, printr-o secvenţă de reacţii, se acumulează trombocite, PMN şi eozinofile. Ulterior, activîndu-se coagularea prin activarea factorului Hageman, se formează, sub endoteliu şi în lumenul capilar, coaguli cu structuri complexe, formaţi din trombocite, macroagregate antigen—anticorp şi complement. Formarea coagulului se însoţeşte în jur de o reacţie inflamatorie acută.

Aşadar, fenomenele degenerative şi inflamatorii din vasul lezat de complexele imune sînt consecinţa, pe de o parte, a activării factorului XII şi, pe de altă parte, a activităţii fibrinolitice a hidrolazelor eliberate de PMN.

Fenomenul Arthus poate fi transferat pasiv la un animal neimunizat, fie prin administrarea intravenoasă a serului recoltat de la un animal în prealabil preparat, urmată imediat de administrarea intradermică a Ag declanşant (fenomen Arthus direct), fie prin administrarea intradermică a Ag specific, urmată de administrarea intravenoasă a serului recoltat de la un animal în prealabil preparat (fenomen Arthus inversat sau indirect). Subliniem faptul că intensitatea fenomenului Arthus reprodus pasiv este maximă atunci cînd Ag şi Ac sînt injectaţi imediat unul după altul. Aceasta atrage atenţia asupra faptului că, în cazul fenomenului Arthus, după

transferul pasiv de Ac, nu este necesară o perioadă de latență, așa cum este necesară în cazul anafilaxiei cutanate pasive*.

Situații clinice

În clinica umană, fenomene de tip Arthus se întîlnesc în următoarele boli :

La nivelul **tegumentelor**, manifestări clinice asemănătoare fenomenului Arthus apar frecvent după teste cu *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, proteine aviare etc.

Cel mai analog sindrom asemănător cu fenomenul experimental este **erythema nodosum leprosum**, în care lezarea pielii se face prin infiltrate multiple de PMN și limfocite T.

Manifestări similare se întîlnesc în **eritemul nodos, vasculite** și **eritemul multiform** care apar, uneori, după infecții bacteriene, virale și fungice sau, alteori, în cursul terapiei intensive antimicrobiene, prin administrarea repetată de autovaccinuri sau antiseruri (de ex., seruri antitoxine și antimicrobiene).

Purpura Schönlein-Henoch. Agentul etiologic este reprezentat de un Ag microbian (streptococ, în infecțiile căilor respiratorii superioare), decelabil în perioada premergătoare bolii. Pot fi incriminate și unele Ag alimentare, droguri (fenacetină, antibiotice, chinină și kinidină, fungi etc). Leziunea caracteristică acestui sindrom este o capilarită de tip Arthus produs prin depunerea de complexe imune, asociată cu procese de endotelită, hemoragii extracapilare, infiltrație acută cu neutrofile și depunere de fibrină în zona de precipitare a complexelor imune.

Hipersensibilizarea din pneumonite, în care aportul masiv de Ag pe cale aeriană provoacă formarea de complexe imune locale sau conduc la inflamație alveolară și cîteodată la sindrom de *distress* respirator.

Boala fermierilor sensibilizați prin inhalare de *Actinomyces therophylus* se caracterizează prin prezența de anticorpi serici specifici precipitanți. Pe acest fond, la cîteva ore după inhalarea de praf fin de mucegai, (care conține *Actinomyces* -Ag declanșant), apare o reacție locală care explică criza de dispnee paroxistică de tip astmatic. În timp, prin repetare, reacția inflamatoare locală pulmonară se *cronicizează*.

Boala crescătorilor de păsări. În această boală, pacienții sînt sensibilizați la unele Ag proteice conținute în dejecțiile păsărilor. Ag declanșant este inhalat cu praful care conține aceste proteine.

Boala muncitorilor din plantațiile de trestie de zahăr este declanșată de Ag conținute în trestia de zahăr.

Se sugerează că, în patogenia alveolitelor sclerozante extrinsece, silicozei și pneumoconiozei ar fi implicate și mecanisme de tip Arthus.

---

* În anafilaxia cutanată pasivă, în timpul perioadei de latență, Ac (IgE) se fixează pe mastocite, fixare indispensabilă declanșării răspunsului nociv la contactul ulterior cu Ag specific.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări produse de complexele imune generate sistemic

Modele experimentale — boala serului

Practica a arătat că între a 7-a şi a 8-a zi de la administrarea unui ser terapeutic, atunci cînd în sînge există complexe imune solubile în zona excesului de Ag, apar primele manifestări ale bolii serului, care se termină între a 10-a şi a 12-a zi, adică atunci cînd apar complexele imune formate în zona de echivalenţă. Administrarea la animale neimunizate a unor cantităţi mari de Ag solubil a arătat că :

— în primele zile nu se găseşte în sînge decît Ag ;

— după a 7-a pînă la a 8-a zi (în raport cu natura Ag administrat), pe măsură ce moleculele de Ac încep să apară, se formează în sînge primele complexe antigen—anticorp în zona excesului de Ag ;

— în următoarele 2—3 zile, cantitatea de Ag circulant diminuînd, datorită catabolismului normal, iar cantitatea de Ac crescînd rapid, se formează complexe antigen — anticorp ale căror cantităţi se apropie din ce în ce mai mult de cele ce se formează în zona de echivalenţă. Aceste complexe sînt fagocitate rapid şi, în general, dispar din circulaţie între a 10-a şi a 12-a zi.

Studiile făcute cu Ag marcate (^{131}I) au demonstrat că :

— în perioada de debut a bolii serului (în zilele 7—8), în sînge există un exces de Ag, iar complexele imune apar sub formă de agregate de dimensiuni intermediare, care dau manifestări clinice moderate ;

— după următoarele 2—3 zile, Ag scade pînă la dispariţie şi în sînge predomină Ac care fixează complementul ; prin fixarea C, complexele imune formează agregate foarte mari, care produc la 10—13 zile de la inoculare leziuni importante degenerative şi inflamatorii ; agregatele favorizează eliberarea de amine vasoactive care, în cantităţi mari, induc, prin vasodilataţie şi transsudare, stări de şoc (a nu se confunda cu şocul anafilactic).

În mod obişnuit, boala serului durează atît timp cît persistă în sînge şi ţesuturi complexele imune ; dacă sistemele de epurare funcţionează normal, CI sînt fagocitate şi dispar după 3—7 zile de la apariţia Ac şi odată cu aceasta dispare şi boala serului.

Deci, complexele imune solubile (formate în zona excesului de antigen), difuzate prin circulaţie şi ajunse la organe, agregă şi se depozitează în microcirculaţie ; precipitarea şi depozitarea complexelor au ca urmare :

— degranularea bazofilelor cu eliberare de histamină ;

— activarea sistemului C cu eliberare de anafilatoxină, kinine, bradikinină, factori chemotactici pentru leucocite şi trombocite etc. ;

— distrugerea polimorfonuclearelor neutrofile şi, uneori, şi a eozinofilelor atrase în focarul de reacţie, şi eliberarea enzimelor lizozomale ;

— activarea cascadei enzimatice a coagulării etc.

Consecinţa : apariţia de leziuni vasculare localizate la nivelul organului sau ţesutului în care complexele imune solubile au precipitat şi sedimentat.

Scanned with OKEN Scanner

În evoluția bolii serului intervin uneori și reacții de tip anafilactic. Ele apar după administrarea de seruri heterogene (de ex., serul de cal antidifteric sau antitetanic), după înțepătură de insecte sau ca reacție adversă la diferite medicamente (penicilină, sulfamide, streptomicină, fenilbutazonă, digitale, insulină, barbiturice, difenilhidantoină, compuși iodați etc.).

Boala serului poate avea evoluție acută sau cronică (evoluția *acută* a fost prezentată). *Evoluția cronică* este asemănătoare celei acute și se datorește faptului că Ag în doze mici este administrat zilnic (cronic) (Theofilopoulos, 1983). Fenomenul experimental a fost folosit terapeutic în anumite forme de boală prin CI; mecanismul sugerat de efectul terapeutic a fost pus pe seama tendinței de redresare în timp a rețelei imune, prin administrarea de doze mici de Ag.

Situații clinice

Datorită faptului că virtual orice Ag poate determina formarea de CI intratisular au fost izolate numeroase boli însoțite de creșterea CI (tabelul 20.XXIX).

Tabelul 20.XXIX

Boli asociate cu complexe imune (modificat după Theofilopoulos, 1983)

Boli autoimune:	PR, Felty, SLE, Sjögren, MCTD, PAN, scleroză sistemică
Glomerulonefrite:	Ag endo- și exogeni
Boli neoplazice:	solide și limfoide
Boli infecțioase:	endocardită, meningococice, gonoreice diseminate, streptococice, lepră, sifilis
Virale:	febră hemoragică Dengue, v. citomegalic, v. hepatitic, mononucleoză, SSPE
Parazitare:	malarie, tripanozomiază, schistozomiază, filarioză, toxoplasmoză
Alte condiții:	dermatită herpetiformă, b. celiacă, colită ulceroasă. b. Crohn, infarct miocardic, pneumonită interstițială idiopatică, fibroză chistică, sarcoidoză, scleroză multiplă, scleroză laterală amiotrofică, miastenia gravis, otită medie, b. atopice, artrite asociate cu bypass pt. obezitate morbidă, anemie, siclemie, TTP, ciroză biliară primară, transplant de măduvă, de rinichi, sarcină, s. preeclampsie și eclampsie, artrită Lyme, s. nefrotic steroidosensibil, xantomatosis, vasectomie, ulcerații orale, b. Behçet, pemfigus, bule pemfigoide, deficit IgA, b. tiroidiene, spondilită anchilopoetică, b. iatrogene.

* SLE = *systemic lupus erythematosus* (lupus eritematos sistemic); PAN= periarterită nodoasă); SSPE = panencefalită sclerozantă subacută; TTP — purpură trombotică trombocitopenică; MCTD = *mixed connective tissue disease* (boală mixtă a țesutului conjunctiv); PR=poliartrită reumatoidă;

Poliartrita reumatoidă este o boală caracterizată prin existența în ser a unor complexe imune de tipul IgG — IgM (factor reumatoid clasic) și IgG — IgG, elemente care par a reprezenta cei mai importanți factori patogenici pentru evoluția afectării sinoviale (vezi și p. 306).

Lupusul eritematos sistemic se caracterizează printr-o mare varietate de Ac și Ag legate sub formă de CI, cu cele mai diferite localizări și, prin aceasta, sugerînd cele mai variate manifestări clinice. Ag din structura acestor complexe imune sînt: DNA, histone, RNA, legate de Ig specifice, cel mai des de tip IgG (vezi și p. 306).

Boli neoplazice. Tumori expresionînd Ag (aparent) noi se leagă de Ig, generînd CI. Multe din aceste CI au efect de blocare a determinanți-

Scanned with OKEN Scanner

lor Ag tumorale, provocînd așa-numitul proces de facilitare (*enhancement*), care permite dezvoltarea nestingherită a tumorilor.

Boli infecțioase. În mod practic, este posibil ca orice boală infecțioasă bacteriană, virală sau fungică să producă CI. Dintre cele mai frecvente în practică, sînt :

Infecțiile faringiene, care realizează uneori hiperimunizări cu consecințe de tip proliferativ și elaborare continuă de Ac. Aceștia, formînd complexe imune vehiculate de sînge și depozitate în pereții vaselor și interstiții, produc diferite forme de angeită imună : angeitele de sensibilizare, arteritele reumatice, arteritele granulomatoase, trombangeita obliterantă Bürger, unele forme de capilarotoxicoză, carditele reumatismale, alterări capilare de tip glomerulită membranoasă și proliferativă etc. Toate sînt boli de „hiperimunizare", cu aspect de boală arteriolară severă, care se aseamănă cu boala serului reprodusă experimental. Ele se caracterizează și prin leziuni vasculare inflamatoare de tip Arthus, reproductibile experimental prin hiperimunizare.

Glomerulonefrita acută poststreptococică apare în cursul infecțiilor amigdaliene cu streptococ hemolitic din tipurile nefritogene 4, 12, 24 și 49, al infecțiilor streptococice cutanate cu antigen A etc. Mecanismul imun al leziunilor caracteristice acestei afecțiuni este demonstrat de :

— dispoziția lamelară sau granulară neregulată a precipitatului de complexe imune de-a lungul membranei bazale glomerulare ;

— compoziția materialului precipitat format din anticorpi (IgG), antigen și complement, la care se adaugă fibrină ;

— prezența în sînge a Ag, Ac și scăderea C seric.

Dispoziția de granule neregulate de-a lungul membranei bazale se întîlnește în cele mai multe glomerulopatii umane. Ele reprezintă modelul tip de boală prin complexe imune antigen/anticorp/complement. Acestea produc leziuni de membrană glomerulară, cu îngroșare și proliferare, cu sau fără inflamație, de tipul celor observate în boala serului ; depunerile se datoresc precipitării complexelor imune reținute în ansele glomerulare, pe care le lezează și le străbat, depunîndu-se sub formă granulară între membrana bazală și endoteliu, precum și în mezangiu, care proliferează și se îngroașă.

Boli iatrogenice. În această categorie pot fi cuprinse afecțiunile produse prin administrare de seruri (terapie cu Ac) sau de medicamente (penicilină, trimetadione, săruri de aur, săruri de halotan etc.). Unele dintre medicamente conduc la apariția de citoliză, în special hemoliză (cu anemie hemolitică) (tabelul 20.XXX). Mecanismul de apariție a acestor forme de hemoliză (fig. 20. 52) este diferit de cel prin relația idiotip—antiidiotip (vezi p. 231) (fig. 20.49).

Alte situații. Un exemplu particular de boală în care complexele imune sînt crescute este cel care asociază un deficit de complement (Lachmann, 1979). Cum este posibilă o astfel de asociație ? Răspunsul trebuie căutat în domeniul reglării reactivității SI, care stipulează că, în cadrul acesteia, trebuie să existe un echilibru adecvat între factorii ligand (specifici) și între cei nespecifici, determinate de reglările fine de tip Id—antiId.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XXX

Substanțe care determină citoliză (hemoliză) prin complexe imune

Kinidină	Amidopirină (piramidon)
Chinină	Dipiran
Ac. paraaminosalicilic (PAS)	Derivați de sulfoniluree
Fenacetină	Rifampicină
Insecticide	Insulină
Antazolin (Antistin)	Melphalan
Sulfamide	Penicilină
Izoniazidă	Săruri de aur
Clorpromazină	

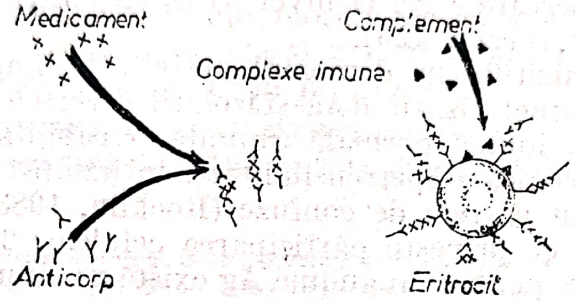


Fig. 20.52. — Citoliză prin complexe imune (CI) induse de medicamente (droguri). Legarea de eritrocit și activarea complementului se fac după apariția în circulație a complexelor imune.

II. TULBURĂRI LEGATE DE LIGANZI IMUNI SINTETIZAȚI SAU PREZENȚI PE CELULELE T

Limfocitele T_C și T_D sînt implicate prin liganzi specifici (RAg) în reacțiile imune, care presupun citoliză (T_C și NK) și eliberarea de mediatori activi cu diferite funcții (T_D). Se știe că reactivitatea unui imunocit este strict legată de un anumit Ag, self sau nonself. Se știe, de asemenea, că și în domeniul efectorilor de tip T, cercetările au fost efectuate cu Ag nonself. Aceasta explică de ce majoritatea cunoștințelor de care dispunem sînt raportate la reacții față de Ag nonself. În ciuda acestei realități, se pare că (prin prisma rețelei imune) relațiile dintre Ag self și limfocitul T sînt mult mai complexe, dar puțin cunoscute.

Componentele reacției

Antigenul. Există numeroase Ag capabile de a declanșa o reacție între ligand și limfocitul T:

— bacterii: bacilul Koch, bacilul Hansen, listeria, pasteurela, maraxela, salmonela, treponema etc.;
— fungi: *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum* etc.;
— paraziți: plasmodium, leishmanioza, toxoplasmoza etc.;
— rickettzii;
— virusuri: rujeolos, rubeolic, urlian, herpes, gripal, paragripal, adenovirusuri, coxsackie etc.;
— alte molecule: glicoproteine codificate în MHC (implicate în transplant).

Celulele. Ca efectori ai reacției sînt implicate, ca strict reactive, celule T: T_C, T_D (vezi p. 182); în funcție de limfokinele eliberate, activitatea lor stimulează alte grupe de celule, nespecifice.

Reacția

Reacția dintre Ag și celula antigenreactivă din sistemul timodependent se desfășoară conform fluxului informațional de prelucrare a Ag. Motivul pentru care Ag citate intră în reacție cu sistemul de celule efectorii T (și nu B)* nu este elucidat; reacția este în funcție de poarta de intrare, modalitatea de procesare a Ag la nivel APC, structura și funcționalitatea sistemului MHC etc. (vezi p. 125).

Cu toate achizițiile în domeniul activității limfocitelor T asupra izolării, clonării, caracterizării RAg și izolării diverselor limfokine, relația dintre reactivitatea imună normală (numită sensibilitate întîrziată) (vezi p. 54) și cea patologică (hipersensibilitatea întîrziată) și mai ales delimitarea dintre ele sînt extrem de confuze (Rocklin, 1983). Mai mult, există confuzii și în ceea ce privește participarea celulelor T_C sau T_D la aceste reacții, adică, de ce pentru un anume Ag există un anumit comportament al SI, iar pentru altul este diferit? Factori precum structura chimică a Ag, prezența epitopilor pe celulele vii, doza administrată, calea de administrare și administrarea de adjuvanți reprezintă motive care conduc la diferențe între respectivele reacții din cadrul SI.

A. Fiziopatologia leziunilor produse în sistemul T_D

Clasic, fenomenele efectorii din sistemul celulelor T_D au fost împărțite în două tipuri de reacții, legate de ceea ce, pe plan experimental, este considerat ca reactivitate întîrziată față de un Ag nonself, în care factorul delimitator este calea de pătrundere a Ag: sistemică (paracutanată) și cutanată.

Tulburările evidențiate în cele două tipuri de reacții sînt consecința eliberării neadecvate de limfokine de către celulele T_D activate specific. Pe lîngă aceste tulburări, fiziopatologia celulelor T_D include și incapacitatea lor de a sintetiza și/sau secreta limfokine; ultimul aspect a fost discutat cu ocazia descrierii hipo- sau hipersecreției de limfokine ** (vezi p. 208).

Modele experimentale și situații clinice efectuate cu produse de Ag nonself

Caracteristica *in vivo* a reacțiilor la care participă efectori din sistemul celulelor T este lentoarea cu care ele apar (raportată la timpul de apariție a reacțiilor anafilactice, a complexelor imune și a citotoxicității

---

* Reacția dintre celula T efectoare și Ag nu trebuie confundată cu noțiunea de „timodependență — timoindependență; această din urmă noțiune se referă la capacitatea celulelor B de a fi stimulate de Ag în prezența sau absența unor factori eliberați de celulele sistemului T (T_D, T_H și NK).

** Precizăm, încă o dată, că limfocitul T_D seamănă mult cu limfocitul T_H și că fenomenul trebuie privit operațional; aceeași celulă poate acționa diferit, în diferite stadii, în funcție de structura mediului, fiind helper în etapa II și secretantă de anumite limfokine în etapa III.

prin complement). Această lentoare explică de ce răspunsul imun în sistemul efector T a fost numit în imunologia clasică reacție de sensibilitate întîrziată. Cu toate acestea, există reacții tardive, care nu implică efectori de tip T (tabelul 20.XXXI).

— *Calea sistemică (paracutanată)* de reacții din sistemul timodependent se întîlnește în foarte multe boli infecțioase: tuberculoză, bruceloză, lepră, unele pneumococii, morvă, șancru moale, rujet, histoplasmoză, sifilis, coccidioză, boala Nicolas — Favre etc. Deși apar într-un număr mare de boli infecțioase, tulburările au o intensitate variată de la boală la boală. În majoritatea bolilor, reacțiile din sistemul timodependent nu intervin în evoluția procesului morbid, în puține forme de boală de mare intensitate (bruceloză, variolă și mai ales tuberculoză) reacțiile imprimă procesului morbid caracterul de gravitate.

Dinamica leziunilor induse *experimental* în sistemul timodependent se poate urmări la cobaiul imunizat sau la bolnavul de tuberculoză.

Inocularea intradermică a unei doze adecvate de tuberculină produce local o acumulare de PMN, urmată, după 2—6 ore, de un aflux important de mononucleare, cu predominanță limfocitară, cu o mare capacitate de transformare histiocitară, epitelioidă și de proliferare. Această acumulare duce, în aproximativ 24 de ore, la apariția unei induratii locale evidente, care devine maximă după 48—72 de ore. Concomitent, apare și o vasodilatație locală, la care se adaugă, în cazurile severe, zone centrale de necroză, rezultată din încetinirea pînă la oprire a circulației la nivelul ariei reactive. Dintre acestea, principale și caracteristice pentru leziunile care apar sînt: mobilizarea și acumularea locală de elemente mononucleare; edemul hemoragic și mai ales necroza sînt elemente secundare. Ele nu traduc specificitatea reacției, ci intensitatea ei.

Se poate considera că, din structura bacilului Koch, lipidele sînt, în mare măsură, răspunzătoare de faptul că tuberculoproteina (PPD) induce puternice răspunsuri imune de tip „celular" și implică hipersensibilitate în sistemul T. Astfel, inocularea experimentală a cobaiului exclusiv cu PPD nu determină o imunitate celulară suficientă pentru a da reacții dermice notabile. În schimb, inocularea cu PPD emulsionat în adjuvant Freund complet, adică un adjuvant ce conține lipide din structura b. Koch, determină o stare de imunitate celulară intensă, ce se exprimă prin IDR intens pozitivă. Se consideră că asocierea lipidelor cu adjuvanți ar avea rolul de a frîna resorbția rapidă a Ag prin torentul sanguin; Ag emulsionat în masa de lipide ar fi transportat lent prin vasele limfatice, după captarea lor de către macrofage, pînă a ganglionii limfatici sateliți, unde stimularea limfocitelor este mult mai eficientă. De asemenea, este foarte probabil că, pe lîngă acest efect, lipidele exercită, la locul de inoculare (intradermic sau subcutanat), fenomene iritative care, la rîndul lor, printr-o inflamație nespecifică, concentrează local mase mari de celule de tip macrofag sau polimorfonuclear. Este foarte probabil că nu numai compoziția chimică a Ag, ci și „arhitectura" lui să aibă un rol în stimularea imunității „celulare". Astfel, PPD emulsionat în adjuvant Freund complet în doze echivalente este mult mai puțin imunogen decît dacă se administrează într-o formă corpusculară, respectiv b. Koch ca atare.

Dacă înlănțuim faptele, constatăm că, la locul de contact, Ag declanșant reacționează cu limfocitele T specifice ajunse aici. Acestea reprezintă o importantă verigă a unui lanț de reacții care se desfășoară în timp:

— la început, sub influența factorilor cu proprietăți chemotactice, se produce un aflux de mononucleare care, venind din măduvă prin torentul circulator, formează infiltrate, inițial dispuse în jurul vaselor mici din teritoriul unde a fost administrat Ag declanșant;

— în cîteva ore, mononuclearele cresc în volum, se transformă în histiocite fagocitare tipice (macrofage), sub influența MIF-ului sau a unei limfokine similare, devin colante, se imobilizează și-și măresc capacitatea fagocitară;

— după 24—36 de ore, infiltratele perivasculare cresc rapid ca număr și volum, și se însoțesc de creșterea tardivă a permeabilității vaselor afectate, creștere condiționată de factorul respectiv (MIF, MAF ș.a.) rezultat din interacțiunea limfocit sensibilizat — antigen specific;

— în continuare apar leziuni invaziv distructive, care interesează parenchimul din zona invaziei celulare. Aceste leziuni pot fi rezultatul acțiunii hidrolazelor lizozomale eliberate din macrofagele care traversează endoteliul și peretele vascular.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XXXI

Clasificare temporal-morfologică a tipurilor de reacţii imune cu debut tardiv

Tip de reacţie	Mod de sensibilizare	Agent efector	Caracteristica reacţiei
Ac asociat cu bazofile	doză medie de proteine sau haptenă proteică în adjuvant incomplet Freund sau soluţie fiziologică	Ig (cobai)	acumulare de bazofile în locul leziunii la 24 de ore transferabil prin ser
Ac asociat cu macrofage	eczematogene de contact eritrocite de berbec	IgG2 (cobai, şoarece) citofile pt. macrofag	infiltrat limfoplasmocitar similar r. PPD transferabil prin macrofag sensibilizat sau ser leziune maximă la 12—24 de ore
Tip Jones-Mote (IV tranzitor)	doze mici Ag sau complexe Ag — Ac cu adjuvant Freund incomplet	limfocite T sensibilizate	maxim 24—48 de ore infiltrate bazofile franc în 50—75 % cazuri durează 2—4 săptămîni
Tip tuberculinic	eczematogene de contact doze medii cu adjuvant Freund complet	limfocite T sensibilizate	persistenţă peste 4 săptămîni leziune maximă la 24—30 de ore, importantă încă la 48—72 de ore

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările consacrate limfocitelor T_D și fiziopatologiei acestora arată că (Van Loveren, 1984, a, b), în cadrul reacției la care participă limfocitul T_D, reacția de sensibilitate întîrziată, au loc două procese la care participă două tipuri de celule, cu funcționalitate diferită, și care acționează diferit și pe plan temporal, în două faze (fig. 20.53) :

— faza precoce, în care Ag în doze mici intră în contact cu o celulă T capabilă de a elabora un factor ce stimulează specific macrofagele eliberatoare de serotonină : această fază are loc în primele 24 de ore ; în continuare se produc *gap*-uri între celulele endoteliale, are loc imediat transvazarea în lichidul interstițial de celule, printre care și un alt grup de limfocite T implicate în faza tardivă ;

— faza tardivă constă din activarea specifică prin același Ag (doze mari) a unui al doilea grup de celule T, secretante de limfokinele responsabile de activarea ulterioară a celulelor nespecifice.

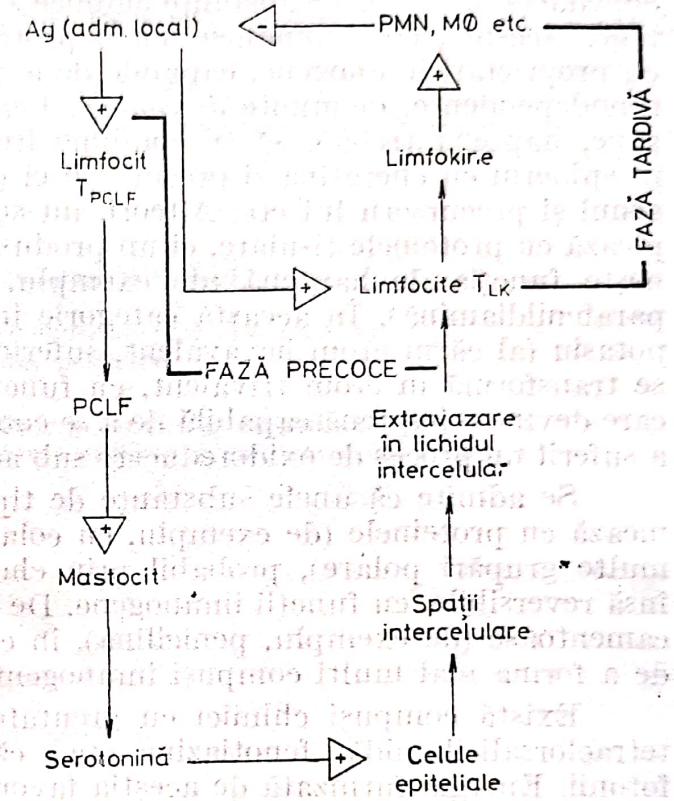


Fig. 20.53. — Etape în reacția imună cu debut tardiv.

În această reacție au fost descrise două faze : o fază precoce, care pare a fi condiționată de existența unor celule T care stimulează mastocitele pentru a secreta sau descărca serotonină, și o etapă tardivă, care este condiționată de existența unor limfocite T secretoare de limfokine, responsabile de activarea unor celule cu rol în inflamația de tip tardiv.

T_{PCLF} = limfocit T secretor al unui factor stimulator al degranulării mastocitelor ; PCLF = factor stimulator al degranulării mastocitelor (este un factor specific fiecărui tip de limfocite T_{PCLF}) ; T_{FK} = limfocit secretor de limfokine ; PMN = polimorfonucleare, MØ = macrofag.

În leziunile foarte intense se produc o necroză variabilă a peretelui vascular, cu atingerea membranei bazale, hemoragii, infiltrații variabile de granulocite și chiar stază în centrul regiunii afectate, cu infarctizarea zonei de stază. Este vorba de o gamă de leziuni care, declanșată de efectori liganzi specifici (T_D), apar pe fondul reactivității SI prin efectori nespecifici (etapa III nespecifică), care sînt responsabili, cel puțin parțial, de :

— cazeificarea, excavarea și toxemia generală, întîlnite în tuberculoza pulmonară ;

— leziunile granulomatoase cutanate, întîlnite la bolnavii suferind de lepră tuberculoidă ;

— erupțiile cutanate din variolă, rujeolă etc. ;

— leziunile caracteristice herpesului simplex.

Menționăm că starea de hipersensibilitate mediată de celulele T_D a fost incriminată și în patogenia leziunilor unor maladii fungice (dermato-

micoze, coccidiomicoze, histoplasmoze) și parazitare (leishmanioze, schistosomiaze etc.).

— *Calea cutanată.* S-a demonstrat că inocularea intradermică a unei substanțe chimice simple poate declanșa un răspuns imun în sistemul timodependent și că unele substanțe chimice simple îndeplinesc funcția de haptene. Acestea, combinîndu-se cu o proteină proprie, devin Ag complete cu proprietăți imunogene, capabile de a induce stări de hipersensibilitate timodependente, denumite *de contact.* Pentru a căpăta proprietăți imunogene, haptena trebuie să se combine ireversibil, covalent; de exemplu, în epiderm cu cheratina și precursorii ei (tonofilamente), în derm cu colagenul și precursorii lui etc. Alteori, nu substanța chimică ca atare se cuplează cu proteinele tisulare, ci un produs de degradare al ei, care îndeplinește funcția de haptenă (de exemplu, compușii kinonici derivați din parafenildiamină). În această categorie intră, de exemplu, bicromatul de potasiu (al cărui crom hexavalent, suferind un proces de oxidoreducere, se transformă în crom trivalent, cu funcție de haptenă) sau terebentina, care devine o haptenă capabilă de a se conjuga cu proteinele pielii, după ce a suferit un proces de oxidoreducere sub acțiunea unor factori cutanați etc.

Se admite că unele substanțe de tipul nichelului, cromului etc. formează cu proteinele (de exemplu, cu colagenul dermic, care cuprinde mai multe grupări polare), probabil prin chelare, combinații relativ stabile, însă reversibile, cu funcții imunogene. De asemenea, unele substanțe medicamentoase (de exemplu, penicilina), în contact cu pielea, au capacitatea de a forma mai mulți compuși imunogeni cu efect lezional.

Există compuși chimici cu greutate moleculară redusă (sulfamide, tetraclorsalicilamidă, fenotiazine etc.) care au capacitatea de a capta fotonii. Energia furnizată de aceștia favorizează transformarea compușilor fotoactivi în compuși cu proprietăți de haptene care, la rîndul lor, combinîndu-se cu anumite proteine (Ag self), formează Ag complete. Acestea induc, prin sistemul T, dermite de contact. Astfel, badijonarea frecventă a epidermului de cobai cu substanțe chimice simple (de preferință iritante) de tipul clorurii de picril sau dinitroclorbenzenului determină, după cîteva ore de la ultimul badijonaj, o reacție inflamatorie eczematoformă, care devine maximă după 48 de ore. Este o leziune care atinge epidermul și straturile superficiale ale dermului. Ea poate fi transmisă pasiv cu ajutorul macrofagelor sau al celulelor splenice, dar nu cu ajutorul serului provenit de la animalul de experiență.

La om, *dermatozele alergice profesionale* (dermatitele de contact, eczema profesională, eczema topică profesională) se întîlnesc cu precădere la muncitori care lucrează în construcții (dermatita de ciment), în industria chimică (dermatita de uleiuri), în sectorul sanitar (dermatita de medicamente) etc. Ele pot fi produse de un număr considerabil (peste 3 000) de substanțe chimice simple, care, în majoritate, acționează ca haptene (tabelul 20.XXXII).

Aplicate repetat și în concentrații convenabile pe suprafețe limitate ale pielii, aceste substanțe pătrund în profunzime prin ostiumul foliculilor și prin epidermul nefolicular și, mai rar, prin orificiile canalelor sudoripare. Aici, cuplîndu-se cu proteinele pielii, formează antigene complete. Prin structura chimică a haptenelor, unele Ag complete de acest fel posedă pro-

Scanned with OKEN Scanner

prietăți agresive. Ele au și acțiune iritantă, directă, prin solubilizare în grăsimi, prin modificările de pH ale pielii etc. Altele, de tipul dinitroclorbenzenului, au numai acțiune imunogenă; ele sînt fagocitate de anumite celule din epiderm, care elaborează și transmit informația antigenică unor limfocite din piele. Aceste limfocite sînt vehiculate de la nivelul pielii către zonele paracorticale ale ganglionilor limfatici, proliferează și apoi reintră

Tabelul 20.XXXII

Natura substanțelor capabile de a induce „hipersensibilitatea" de contact

- Substanțe chimice
  - Anorganice:
    - Crom
    - Nichel, sub formă de compuși trivalenți
    - Cobalt
    - Mercur, sub formă de compuși anorganici și organici
    - Arsenic, în medicamente, pesticide
    - Iod, în ioduri
  - Organice — marea majoritate a dermitelor de contact:
    - Cauciuc, mai ales substanțe utilizate în prepararea cauciucurilor
    - Rășini epoxi
    - Rășini formaldehidice
    - Coloranți
    - Pesticide
    - Insecticide
    - Substanțe blancofore
    - Medicamente:
      - Antiseptice
      - Antibiotice
      - Chimioterapeutice antibacteriene
      - Antimicotice
      - Antihistaminice
      - Fenotiazinice
      - Anestezice locale
      - Corticoizi
      - Baze de unguente
    - Produse cosmetice
    - Chimicale utilizate în tehnica fotografică
  - Substanțe vegetale:
    - Terpene
    - Furocumarine
    - Esențe de lemn
  - Substanțe animale:
    - Peri
    - Scvame
    - Coarne
- Exo- și endotoxine microbiene
- Produși de liză bacteriană, levurică și dermatotopică

în circulație; la un nou contact cu Ag specific (haptenă + proteine), limfocitele specifice suferă fenomenul de „transformare blastică" și, pe de o parte, devin celule efectoare, iar, pe de altă parte, secretă limfokine cu efect citotoxic și inflamator. În același timp, limfokinele stimulează eliberarea de prostaglandine cu efect inflamator și chemotactic. Se produc astfel reacții infiltrativcelulare ale dermului, care, asociate cu efectele citotoxice, provoacă apariția leziunilor eczematoase caracteristice.

Scanned with OKEN Scanner

Metalele şi sărurile lor (nichelul, cobaltul, platina, cadmiul, compuşii mercuriali, cromul indicator al dermitei de ciment etc.), anumite medicamente (antibiotice, clorpromazină), formaldehide etc. acţionează în două etape :

— într-o primă etapă, ele determină apariţia unor modificări morfologice, iritative (eroziuni, escoriaţii), şi funcţionale (alterarea mantalei lipoide, a puterii de tamponare etc.) ale pielii, fie prin acţiunea directă a substanţei chimice, fie ca rezultat al acţiunii unor factori favorizanţi profesionali (agenţi fizici, mecanici, chimici etc.), neprofesionali sau constituţionali (cutanaţi : pigmentaţia pielii, grosimea stratului cornos, secreţia sebacee, sexul, vîrsta etc.);

— în etapa a doua, pe tegumentele astfel „preparate", substanţa antigenică induce o „hipersensibilitate de tip tuberculinic", care stă la baza dermatitei de contact. Pe fondul leziunilor din prima etapă se produc frecvent polisensibilizări încrucişate sau de grup, toate de tip tuberculinic.

De la primul contact cu Ag cauzal pînă la apariţia semnelor caracteristice ale dermatitei profesionale se intercalează o perioadă de latenţă; durata ei variază de la cîteva zile pînă la cîţiva ani, în funcţie de natura substanţei şi de modul de contact.

Concluzii

Mecanismul fenomenelor lezionale datorate limfocitelor T_D nu diferă, în esenţă, de cel al „apărării imune mediate celular" împotriva a o multitudine de infecţii microbiene şi virotice (Rocklin, 1983a). Atunci, care este limita ce separă normalul de patologic în cursul proceselor imune ce se însoţesc de răspunsuri predominant celulare?

Considerăm că limita nu este determinată de diferenţe calitative ale secvenţei de reacţii, ci numai de diferenţe cantitative ale intensităţii răspunsului imun *. Aceste diferenţe pot fi puse pe seama cantităţii de Ag din zona afectată sau a cantităţii de Ag existentă în organismul imunizat în momentul declanşării reacţiei secundare. Astfel, IDR la tuberculină dă răspunsuri diferite, în funcţie de cantitatea de Ag existentă în organismul testat. De exemplu, reacţia practicată la un individ „sănătos", care „stăpîneşte" complexul primar, determină efectiv doar o infiltraţie celulară locală, care dispare rapid după 2—3 zile; aceeaşi reacţie, practicată la un bolnav de tuberculoză activă, la care b. Koch se multiplică intens şi este puternic diseminat în ţesuturi, determină o condiţie patologică manifestă, prin fenomene inflamatorii intense, ce afectează zonele de conflict între macroorganism şi bacterie. Cu cît numărul de „unităţi" de interreacţie celulară T_D sau macrofag/bacterie devine mai mare, cu atît mai mare va deveni şi cantitatea de limfokine eliberată, antrenînd, consecutiv, în progresie geometrică, intensificarea fenomenelor nespecifice caracteristice inflamaţiei, cum ar fi : coagularea, concentrarea celulară, elaborarea de metaboliţi acizi, hipoxia etc.

În sfîrşit, considerăm că diferenţa cantitativă dintre un răspuns imun „mediat prin celule" ce decurge normal şi fenomenele cu efect lezional în

* Aceeaşi afirmaţie poate fi valabilă pentru toate grupele de tulburări analizate în acest subcapitol. Ele se încadrează în reacţiile apărute în reţeaua imună.

sistemul imunității celulare T_D s-ar mai datora și anumitor susceptibilități genetice sau dobîndite ale indivizilor imunizați, precum și stării imune în momentul infecției (Ellner, 1986). În funcție de unele particularități cu caracter familial, răspunsul imun la anumite Ag capătă manifestări foarte variate. Astfel, există indivizi natural „anergici" după vaccinarea cu BCG (care nu dau IDR pozitive la tuberculină nici după repetate vaccinări) și indivizi hiperreactivi la doze similare ale aceluiași Ag. Cauzele exacte ale acestor diferențe nu se cunosc. Ele pot fi genetic determinate (există familii cu indivizi anergici și, dimpotrivă, indivizi hipersensibili) și/sau dobîndite în cursul vieții (Ellner, 1986). Ultimul aspect este ilustrat de anergia tuberculinică apărută după anumite infecții virale, cum ar fi rujeola.

B. Fiziopatologia leziunilor produse în sistemul T_c

Deși cunoștințele în acest domeniu sînt limitate, se poate presupune că alterarea limfocitelor T_c se întîlnește în bolile imune în care există leziuni ce atestă participarea unor limfocite T_c la patogenia fenomenului anatomopatologic. De exemplu :

— lezarea insulelor pancreatice în diabetul zaharat insulinodependent (IDDM) (Cahil, 1982) ;

— prezența de infiltrate limfoplasmocitare în tiroidă, în boala Graves-Basedow (BGB) (Weetman, 1984).

Leziuni asemănătoare se mai observă și în reacțiile de transplant :

— limfocitul T_c al grefei are un rol important, putînd acționa contra gazdei — „reacție grefon contra gazdă" (vezi p. 59) ;

— limfocitul T_c al gazdei poate acționa contra grefei — „reacție gazdă contra grefon".

În unele din aceste situații (diabet zaharat insulinodependent, boală Graves-Basedow), deși există un infiltrat limfoplasmocitar, nu este unanim admis că leziunea apare ca urmare a relațiilor stricte dintre limfocitele T efectoare (T_c) și Ag implicat (Ag de pe membrana celulelor plasmatice sau de pe tireocit). Motivul : s-au evidențiat mai ales Ig cu acțiune litică sau Ig cu legare de celulele menționate. În cazul transplantului s-au adus dovezi (Göetze, 1981b) care arată că limfocitul T_c participă efectiv în generarea leziunilor celulelor transplantate (în cazul reacției „gazdă contra grefă") sau ale primitorului (în cazul reacției „grefă contra gazdă").

O situație particulară, experimentală, în care cu certitudine celula implicată în leziunea tisulară este T_c, se observă în encefalomielita experimentală „autoimună" (EAE — *experimental autoimune encephalomielitis*) (Allison, 1977). Antigenul este self (o proteină bazică din mielină, numită BP, cu g.m. de 18 000 daltoni), iar efectorul este sigur o celulă T_c (Weigle, 1977) ; aceasta are capacitatea de distrugere a mielinei și de a imprima, pe această cale, ansamblul simptomatologiei clinice neurologice caracteristice. Ca argument că patogenia EAE este determinată de efectorul T : poate fi transferată prin celule recoltate din zona timodependentă a ganglionului limfatic și din canalul toracic, dar nu poate fi transferată prin ser.

Scanned with OKEN Scanner

C. Fiziopatologia celulelor NK

Tulburările celulelor NK — descrise inițial ca celule cu acțiune nespecifică, apoi ca celule cu RAg similari cu cei de la T_C și ca celule care par a deriva din limfocitele precursoare citotoxice — pot fi întîlnite în :

— leucemiile cu celule NK (Loughran, 1985) asociate cu manifestări „autoimune" ; ele pot fi considerate (ca și celelalte leucemii) tulburări ale rețelei imune ;

— creșterea incidenței tumorale la unele linii de șoareci, caracterizate prin deficite genetice ce afectează preferențial acest grup de celule (Lachmann, 1984) . Este vorba de un sindrom care, din punct de vedere morfologic, este asemănător sindromului Chediak—Higashi (insuficiența funcțională a lizozomilor LGL — „limfocite cu granulații largi" — NK). Acesta se manifestă prin scăderea controlului tumoral și creșterea incidenței metastazelor (Talmadge, 1980).

În concluzie, tulburările datorate liganzilor imuni sînt în fond tulburări cantitative, calitatea unei reacții imune nu este schimbată (reacția Ag cu ligandul este aceeași), dar cantitatea de liganzi și, prin aceasta, capacitatea de a induce leziuni este crescută. Apare evident că echilibrul dintre Ag și ligand ca și dintre Id și antiId este cel care determină apariția unei leziuni, iar acest echilibru este menținut prin mijloace de reglare (care vor fi prezentate în cap. 21).

• FIZIOPATOLOGIA SUBETAPEI III NESPECIFICĂ

Această subetapă a fost împărțită, din considerente cronologice, și didactice, în moleculară (fiziologia complementului) și celulară (fagocitoza).

1. FIZIOPATOLOGIA COMPLEMENTULUI

Nu este clar dacă există manifestări datorate unui exces de producție a complementului, în comparație cu cunoștințele privind deficitul producției de complement.

Hiperfuncționalitatea complementului este legată nu de creșterea producției (sinteză/secreție) sale, cît de activarea sa prin complexe imune ; procesul nu se traduce prin hipercomplementemie. Un exemplu este ilustrativ : hiperfuncția complementului, cunoscută în lupusul eritematos sistemic sau în alte boli cu complexe imune (tabelul 20.XXIX), este însoțită de scăderea nivelului circulant al acestuia, ceea ce trădează un consum crescut inadecvat (Lachmann, 1982).

Deficitele din complexul complementar, boli de cauză majoritar congenitală, se manifestă clinic sub forma unor infecții repetate (în special cu germeni din genul *Neisseria*), simptome „autoimune" sau, mai rar, prin edem angioneurotic (tabelul 20.XXXIII).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.XXXIII

Deficite ale complementului (modificat și prelucrat după raportul OMS, 1978 și Dias da Silva, 1981)

Deficit	Transmisie	Legătura cu HLA	Simptome
C1q	necunoscută, dependentă de boala de bază	?	în asociere cu defecte de tip elveţian sau Bruton (p. 114)
C1r	AR	—	sindrom analog LES, infecţii respiratorii, GNC
C1s	AD	—	GNC, sindrom analog LES, persistenţă CI
C4	AR	+	sindrom analog LES (frecvent celule LE), nu prezintă switch-ul IgM — IgG
C2	AR	+	sindrom analog LES, vasculită, polimiozită, glomerulonefrită, artrită
C3	AR	—	infecţii piogene repetate, fără leucocitoză
C5	AR/neclar	—	LES, eczeme, diaree, infecţii stafilococice; sub două forme: lipsă şi disfuncţie a C5
C6	AR	?	infecţii cu *Neisseria*, frecvent sindrom Raynaud
C7	AR	—	infecţii cu *Neisseria*, sindrom Raynaud, sindrom CREST, telangiectazii
C8	AR	—	infecţii cu *Neisseria*, sindrom LE-like
Inhibitori C1	AD	—	edem angioneurotic, ereditar; două forme: lipsă şi disfuncţie
Inactivatorul C3b	AR	—	infecţii piogene repetate
C9	AR	—	nu are expresie clinică

AR = autosomal recesiv; AD = autosomal dominant; LES — lupus eritematos sistemic; HLA = *human leucocyte antigens*; GNC = glomerulonefrită cronică; CREST = calcificări, s. Raynaud, esofagopatie, sclerodermie, telangiectazie; CI = complexe imune.

Pînă în prezent, afectări ale căii alternative de activare a cascadei complementului nu au fost evidenţiate (Fearon, 1980).

Scanned with OKEN Scanner

2. FIZIOPATOLOGIA FAGOCITOZEI

Tulburările celulelor implicate în procesarea și distrugerea informației antigenice, adică tulburările polimorfonuclearelor neutrofile (în special) și ale celulelor ce aparțin sistemului mononuclear fagocitar, pot fi privite morfologic (tabelul 20.XXXIV), dar mai ales funcțional (tabelul 20.XXXV) (Wolach, 1982); din punct de vedere funcțional, alterarea privește: chemotactismul, aderența, diapedeza și motilitatea, ca și fagocitoza.

Tabelul 20.XXXIV

Modificări la nivelul celulelor fagocitare (în special al neutrofilelor) (modificat după Bainton, 1981)

I. Modificări morfologice și cantitative:
- cantitative: — neutropenii
  — neutrofilie
- morfologice (cu interesarea specială a granulelor)

Modificări ale granulelor azurofile (primare):
- cantitative:
  - absență: leucemii mielocitare
  - număr diminuat: leucopenie congenitală disgranulopoetică
  - număr crescut: anumite stări leucemice
- calitative:
  - conținut incomplet: deficit congenital de peroxidază, anemie refractară, preleucemii, criză blastică de leucemie mielocitară cronică
  - variante anormale (corpi Auer): b. Chediak—Higashi, b. inflamatorii cronice

Modificări ale granulelor specifice (secundare):
- cantitative:
  - absență: congenitală
  - număr diminuat: neutropenie congenitală disgranulopoetică
  - număr crescut
- calitative:
  - conținut incomplet: leucemie mielocitară cronică
  - variante anormale

II. Tulburări ale funcției:

Tulburări ale chemotaxiei:
- modificări ale generării de factori chemotactici
- modificări ale recunoașterii semnalelor chemotactice

Modificări ale diapedezei, aderenței și motilității:
- creșterea aderenței
- scăderea aderenței

Modificări ale fagocitozei:
- alterarea fenomenului de legare, recunoaștere a receptorilor membranari (inclusiv RFc), și a „ancorării"
- alterarea fenomenului de ingestie:
- alterarea „rozetării"
- alterarea mecanismului actinomiozinic.

Tulburările funcției chemotactice, caracteristică celulelor mobile ale sistemului monunuclear macrofagic (neutrofilele și macrofagele monocitare), sînt generate de:

— incapacitatea PMN de a recunoaște sau răspunde la factorii chemotactici existenți în sînge:

Tabelul 20.XXXV

Tulburări clinice asociate cu defecte ale funcției neutrofilelor +

I. Tulburări ale chemotactismului:
  A. Mecanism umoral: defecte de generare în mediu de factori chemotactici:
    — defecte ale complementului
    — ser de nou-născut
    — inhibitori serici: IgA, limfokine, complexe imune
    — inactivare umorală a complementului
  B. Mecanism celular propriu-zis:
    — defecte imune primare (vezi tabelul 19.V): de ex., deficite combinate, sindrom Wiskott-Aldrich
    — dermatite: eczeme, eozinofilii, cu stafilococ auriu
    — sindrom Job: hiperIgE și hiperIgA
    — alte diferite infecții: candidioză cutaneomucoasă, rujeolă
    — hiperalimentare
    — stări de malnutriție proteocalorică
    — diabet, ciroză
    — neutropenie: sindrom de leucocit leneș
      sindrom Schwartzman-Diamond
    — infecții la nou-născut
    — poliartrită reumatoidă, boală Hodgkin
II. Tulburări ale marginației, aderenței la vas și motilității:
  A. Creștere, prin generare necontrolată de factori chemotactici:
    — urmare: leucotrombusuri și neutropenie
    — posthemodializă
    — șoc endotoxic
    — pancreatită
  B. Scădere, asociată cu tulburări chemotactice:
    — administrare de droguri și medicamente pro cAMP
    — disfuncție actinică
III. Tulburări ale fagocitozei:
  A. Defecte de recunoaștere și legare de fagocit:
    — deficit de opsonizare *:
      — scăderea legării Ig de fagocite
      — lipsă Ig
    — lipsă C3b (complement)
    — stimulare nespecifică a preluării de particule:
      — deficit de tuftsin ** (deficit în procesul de „ancorare")
      — deficit de globuline insolubile la rece
    — deficit în funcția receptorilor Fc:
      — boli cu complexe imune:
      — hiperestrogenism
    — deficit în funcția receptorilor C3b
  B. Defecte în procesul de ingestie:
    — tulburări actnice
    — tulburări în formarea „rozetelor" membranare ***
  C. Defecte ale mecanismelor bactericide (ale funcției de distrugere):
    — sindrom Chediak-Higashi: transmitere AR, albinism oculocutan, susceptibilitate la infecții, hepato-spleno-limfadenomegalie
    — deficit de lactoferină
    — deficit de liză peroxidativă:
    • boli granulomatoase cronice: transmitere XL, lipsă în generarea H_2O_2 frecventă în: infecții cu *S. aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *E. coli*, *Serratia*, *Salmonella*
    • deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază:
    • variante de boli cronice granulomatoase

Tabelul 20.XXXV (continuare)

- deficit de mieloperoxidază
- — tulburări ale sistemelor oxidativ (nelegate, aparent, de peroxidază):
- deficit de glutation reductază
- deficit de glutation sintetază
- deficit de tocoferol (vitamina E)
- deficit de catalază

IV. Alte tulburări mixte, neclasate:

— leucemii acute, sindrom Down, deficit de fosfatază alcalină leucocitară, sindrom Felty, histiocitoză lipocromă

+ Datele culese sînt modificate după Dias da Silva (1981), Tauber (1981), Root (1982) și Wolach (1982) și rearanjate.

* Prin administrare de droguri și medicamente blocante ale PLA_2

** Tuftsinul are structura Thr — Lys — Pro —Arg. A fost identificat la Universitatea Tufts din Boston, Massachusetts, S.U.A.

*** Frecvență crescută la nou-născuți și în siclemie.

cAMP = adenozînmonofosfat ciclic; AR = autosomal recesiv: XL = legat de cromozom X; PLA_2 = fosfolipaza A_2; Ig = imunoglobuline; C3b = componenta 3b a complementului.

— absența în sînge a factorilor cu acțiune chemotactică, ca urmare a tulburărilor sistemelor celulare care îi sintetizează și eliberează în fazele precedente;

— existența unor factori serici inhibitori;

— intricarea în funcționalitatea PMN a unor factori care fac ca anumite tulburări considerate chemotactice să se manifeste evident prin tulburarea funcției de aderență.

Tulburări ale funcției de aderență la peretele vaselor și ale diapedezei pot fi generate de:

— producerea în cantitate mare a unor factori chemotactici și, consecutiv, stimularea intensă a PMN;

— formarea de leucotrombusuri și consum crescut de neutrofile în circulație; în aceste condiții, prin folosirea neadecvată a factorilor chemotactici în circulație este depletat țesutul care necesită intervenția acestor „apărători";

— modificări intrinseci ale PMN caracterizate prin incapacitatea lor de a răspunde la stimulii exercitați de unii factori chemotactici. Desigur, modificări de acest tip există, dar, prin mijloacele actuale, este destul de greu de precizat ce aparține tulburării de aderență și ce modificării de chemotaxie.

Modificările de aderență și diapedeză pot fi privite în două sensuri: pe de o parte, de creștere a aderenței, respectiv de scădere a capacității de penetrație în țesuturi a PMN și, pe de altă parte, de scădere a aderenței PMN, respectiv de acumulare a lor în circulație:

— modificări din prima categorie au fost izolate în sindromul de distress respirator al adultului, pancreatite acute, administrare de amfotericină B, alte stări toxice etc.;

— scăderea aderenței se observă atunci cînd în sînge există un număr crescut de neutrofile, de exemplu, în infecții și în afecțiunile caracterizate prin creșterea nivelului de cAMP, agent care inhibă funcționalitatea PMN (Perețianu, 1983b, 1985b). Situații clinice de acest fel nu sînt rare,

dar sînt puțin cunoscute. De exemplu, în administrarea de glucocorticoizi, de glucagon (Pereţianu, 1985 b), în tusea convulsivă (în care *Bordetella pertusis* are posibilitatea de a stimula adenilat ciclaza) și în toate situațiile de hipercatabolism (Pereţianu, 1985 b): diabet zaharat, hipertiroidism, feocromocitom etc.

Tulburările de motilitate ale fagocitelor sînt legate de cele de aderență și diapedeză. Explicația: mecanismele prin care se efectuează alipirea de endoteliu vascular și trecerea prin acesta țin de factori care produc stimulare actinomiozinică la nivelul structurilor „musculare" microfilamentare din neutrofil.

Tulburările fagocitozei se pot manifesta la nivelul recunoașterii moleculei de fagocit (subetapa de legare), la nivelul ingestiei și la nivelul propriu-zis al distrugerii materialului ingerat.

— *Tulburările de recunoaștere* a factorilor sau moleculelor care urmează a fi ingerate (fagocitate) sînt, pe de o parte, tulburări ale receptorilor implicați în funcția de recunoaștere și, pe de altă parte, tulburări în funcția de „ancorare", de menținere timp suficient pe suprafața fagocitelor a factorilor ce urmează a fi fagocitați. Este vorba de defecte asociate cu tulburări ale opsoninelor. Acest tip de tulburări este sau poate fi prezent și la nivelul celulelor fixe ale sistemului mononuclear fagocitar. Multe din tulburările înregistrate la acest nivel pot aparține și altor subetape în acțiunea neutrofilelor și a celulelor fagocitare. De exemplu, la infecții sau stări toxice, lipsa neonatală a receptorilor pentru diferiți factori ai complementului (C3, C5). Alte afecțiuni sînt aparent cu patogenie genetică, cu agregare familială, ca deficitul de tuftsin (un tetrapeptid eliberat din scindarea de IgG), care stimulează legarea unor molecule de receptorul specific de la nivelul membranei neutrofilului. Administrarea tuftsinului duce la rezolvarea afecțiunii.

Sub aspect clinic, cele mai importante tulburări de recunoaștere se observă la nivelul insuficienței funcționale a receptorilor pentru fragmentul Fc al Ig (Kimberly, 1983). Caracteristică este incapacitatea de a „clarifica" plasma de complexele care conțin Ig, adică de complexele imune. Acesta reprezintă elementul clinic cel mai pregnant din bolile „autoimune". Tulburarea, deși prezentă la nivelul tuturor celulelor fagocitare, este studiată cu precădere și pusă pe seama celulelor din SMF (cele mai numeroase celule fagocitare din organism).

Consecința: acumularea de complexe imune, respectiv generarea de leziuni ca, de exemplu, în lupusul eritematos (Frank, 1979). Multe din situațiile clinice în care există o creștere a complexelor imune prin probabila scădere a funcției RFc este generată de administrarea unor medicamente, care sînt implicate și în alte mecanisme (tabelul 20.XXXVI).

Modificarea funcției celulelor SMF, a RFc, poate fi însă dependentă de alți factori, independent de funcția fagocitelor respective: de exemplu, blocarea funcției poate fi urmarea supraîncărcării RFc cu complexe imune sau Ig deformate, fără fragmente Fc recognoscibile de către RFc (Theofilopoulos, 1983).

Tot aici sînt de amintit efectul estrogenilor de a bloca RFc și efectul blocării acestui receptor prin glicoproteina alfa-2H, ce apare în sarcină (Wade, 1983).

Tabelul 20.XXXVI

Agenți farmacologici care afectează funcția celulelor fagocitare (modificat după Tauber, 1981, și Root, 1982)

Defect	Drog	Mecanism propus
Chemotaxie și motilitate	Aspirină, etanol, corticoizi	? inhibă aderența, prin eliberarea unui factor labil la cald
	halotan, clorpromazină, cortizol, amfotericină	dezorganizare membranară
	colchicină	↓ funcția microtubulilor, inhibă eliberarea de factori chemotactici
	vinblastină	tulburarea funcției microtubulilor
	citochalazină B	tulburarea funcției microfilamentelor
	histamină, catecolamine, PGE, glucagon	alterarea nucleotidelor ciclice
	D-penicilamină, cloramfenicol, rifampicină, tetraciclină	nedeterminat, nedefinit
Ingestie	tetraciclină	nedefinit, necunoscut
	tioridazin, clorochin	? perturbare membranară
	colchicină, citochalazină	vezi mai sus
	hiperalimentație	hipofosfatemie, scăderea ATP
Mecanism oxidativ	fenilbutazon, colchicină	inhibă șuntul pentozic
	tetracaina	dezorganizare membranară
	sulfonamide, dapson	inhibitori de mieloperoxidază și sisteme H_2O_2
Degranulare	corticosteroizi, clorochin	stabilizare lizozomală
	agoniști betaadrenergici, teofilină	alterarea raportului nucleotidelor ciclice
	colchicină, vinblastină	disfuncție tubulară

Tulburarea legată de lipsa de „ancorare" a moleculelor receptoare se poate datora și defectului unei glicoproteine membranare cu g.m. de 110 000 daltoni. S-a dovedit că în acest caz de boală X-lincată, receptorii pentru C3 și IgG sînt normali, la fel ca și aparatul actinic (Root, 1982). Izolarea și caracterizarea receptorului pentru tuftsin (RT) (Bump, 1986) sugerează că defectul menționat poate fi al RT.

Tulburarea de ingestie este caracteristică situațiilor care blochează :

— Aparatul de „rozetare" a membranelor, legat în special de eliberarea din membrane a unor derivați ai acidului arahidonic. Referitor la acest mecanism, au fost citate numeroase substanțe chimice care pot bloca generarea de prostaglandine și leucotriene, multe din acestea făcînd parte din arsenalul clinic uzual (de exemplu, blocanții de prostaglandinsintetaze : acid acetilsalicilic, fenilbutazon, indometacin ; blocanții de lipooxigenază : YTYA).

— Aparatul actinomiozinic microtubular și microfilamentar. Și în acest caz există substanțe medicamentoase care acționează preferențial asupra aparatului respectiv (de exemplu, vincristina și vinblastina). Tulburările actinomiozinice sînt prezente și în unele infecții, de exemplu cu *Pseudomonas*, care nu are la bază decît acest mecanism de tulburare a

funcției fagocitare (generarea de factori chemotactici și de recunoaștere este normală).

Există și forme de boală genetic determinată, caracterizate prin disfuncția aparatului actinic (Tauber, 1981) în care actina este neadecvat polimerizată; efectul poate fi corectat prin transplant de măduvă osoasă.

Tulburările fagocitozei propriu-zise, a digestiei, pot fi urmarea tulburării mecanismelor de liză oxigen-dependentă și oxigen-independentă. Trebuie precizat că cei mai importanți factori litici sînt radicalii liberi derivați din oxigen (ex. OH^{-}), molecule care se „nasc" din membranele celulare și în special din membrana plasmatică și cea a lizozomilor. Este deci evident că, modificările de membrană conduc în același timp și la modificări ale funcției chemotactice, de ingestie și de fagocitoză oxigen-dependentă. Este o precizare care subliniază cît de intricate sînt tulburările la acest nivel. Ele pot fi caracteristice unor afecțiuni în special infecțioase (Wolach, 1982).

Modificări ale membranelor oxigengenerative se întîlnesc în:

— infecții granulomatoase, inflamații cronice, în care au fost implicați, în primul rînd, factorii genetici și care par a fi legate de sex. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sînt: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Escherichia coli*, *Serratia marcesens* și diferite specii de *Salmonella*;

— deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, care conduce la scăderea generării de NADPH;

— deficit de mieloperoxidază, în care nu se produce eficient echivalentul oxidant necesar formării superoxidului și radicalului hidroxil în prezența prostaglandinelor, leucotrienelor și apei oxigenate. Situațiile caracterizate prin deficite de acest fel sînt diverse, de la afecțiuni hematologice leucemice „limfoproliferative" la tulburări genetice, unele asociate (Tauber, 1981; Wolach, 1982).

Unele forme de boală care afectează funcția fagocitelor sînt caracterizate prin modificări observabile la nivelul diferitelor granule, în special al celor primare și secundare (Bainton, 1981).

O afecțiune particulară pentru tulburarea funcției neutrofilelor este *sindromul Chediak-Higashi*, în care, la diferite malformații congenitale (ca albinism oculocutanat, al părului, melanosoane), se adaugă și susceptibilitatea la infecții, care pare a se datora disfuncției neutrofilelor. Patogenia afecțiunii ține atît de generarea de factori bactericizi (tulburări ale granulelor leucocitare), cît și de alterări ale motilității; uneori este implicată și lipsa în generarea fiziologică de nucleotide ciclice, dovedindu-se că administrarea de factori care cresc cGMP favorizează dispariția simptomelor legate de tulburarea funcției neutrofilelor. Printre acești factori cel care pare a fi relativ selectiv în a crește cGMP este acidul ascorbic (Tauber, 1981; Wolach, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 21

Reglarea funcționalității sistemului imun *

„Toate lucrurile conțin sămînța *propriei totalități*.
Toate lucrurile conțin sămînța *propriei distrugeri*".

Stuart Z. Perkoff

I. FIZIOLOGIE

Întreaga funcționalitate a sistemului imun este autoreglabilă. Factorii de intrare, centrali-integrativi și efectori acționează prin feedback asupra structurilor activate anterior; la orice nivel funcțional poate fi evidențiat un mecanism de acest fel (fig .21.1). El este bine cunoscut pentru anumite aspecte ale reactivității față de Ag (de exemplu, catabolizarea complexelor imune de către sistemul fagocitar mononuclear), dar mai puțin cunoscut pentru alte sisteme de reglare prin feedback (de exemplu, circuitul helper-supresor).

Pentru a explica modalitatea de limitare a reactivității față de un Ag și de control față de totalitatea factorilor care concură la activarea unui mare număr de celule au fost propuse numeroase mecanisme, cum ar fi: mecanismele de eliminare a Ag din organism, de formare a complexelor imune cu capacitate de mascare a epitopilor, de formare a limfokinelor cu efect litic asupra celulelor efector și de elaborare de factori de supresie. Acestea pot fi integrate în modelul informațional deja descris.

În cele ce urmează prezentăm cîteva circuite de feedback negativ mai importante din punctul de vedere funcțional și al limitării acțiunii nocive a unor celule ale SI. Există, desigur, și circuite de tip feedback pozitiv, mai puțin cunoscute (de exemplu, circuitul fragmentelor C ale complementului (Chimion, 1982), metabolizarea fragmentului Fc al Ig de către macrofage (Morgan, 1981) și, mai recent, circuitul autocrin al IL-2 (Acuto, 1985); integrarea lor în cadrul funcționalității sistemului se poate face pe aceleași baze informaționale.

ELIMINAREA ANTIGENULUI

Fenomenul de eliminare a Ag se integrează cel mai bine la punctul 5 din figura 21.1. Factorul efector, respectiv distrugerea totală a Ag, care are loc în etapa III, inhibă etapa I, etapa de intrare a Ag, în sensul că celulele primei etape (APC) nu mai sînt activate; în lipsa Ag eliminat nu mai are cine activa etapele următoare ale funcționalității SI. Fenomenul a fost dovedit experimental pentru Ag legate de Ig în cadrul complexelor imune; acestea din urmă sînt rapid eliminate din circulație în cadrul sistemului fagocitar macrofagic (SFM). Se poate presupune că procesul este valabil

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în bibliografia generală, la sfîrșitul secțiunii V

Scanned with OKEN Scanner

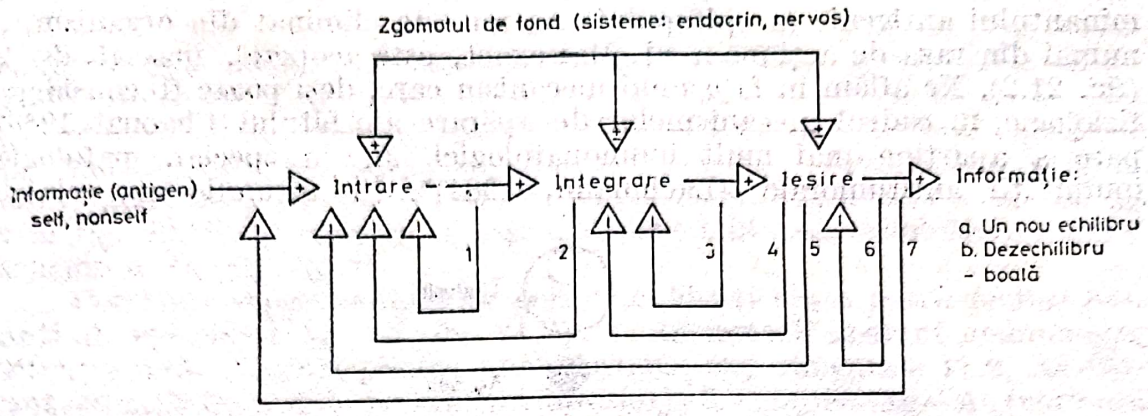


Fig. 21.1. — Reprezentarea interrelațiilor de tip feedback în cadrul funcționalității sistemului imun.

Experimentele de pînă acum au permis încadrarea relațiilor de tip feedback în șapte tipuri, dintre care unele au fost demonstrate direct (nr. 3—7), altele reprezintă încă ipoteze de lucru (nr. 1—2).

1. Blocarea intrării, a etapei I prin efectori din etapa I, reprezintă ceea ce s-ar putea numi „imunitate naturală" sau „rezistență nespecifică" ; prin efectori nespecifici din această etapă este distrus Ag, care nu va mai stimula sistemul.

2. Capacitatea celulelor din etapa II, de a bloca etapa I, poate fi realizată fie prin activarea celulelor „nespecifice" de către T_H sau prin elaborarea de molecule nespecifice care ar putea distruge Ag, fie prin blocarea prin factori de supresie a APC, care, în consecință, nu vor mai prezenta Ag celulelor efectoare.

3. Balanța clonală—celulele helper au capacitatea de a stimula celulele supresoare, care, la rîndul lor, le inhibă pe primele, astfel că informația antigenică se poate opri la acest nivel.

4. Teoria rețelei imune. În etapa III specifică sînt formați receptori pentru Ag (self) care activează sau supresează clonele de celule în balanță (T_H/T_S) ; se pare că ele nu acționează și în etapa III nespecifică, de distrugere totală a complexelor formate, pentru că, prin echilibrul fin dintre T_H și T_S, nivelurile de complexe imune nu ajung să stimuleze mecanismele complementare și de fagocitoză.

5. Blocarea prin efectori — Ig — a celulelor etapei I ; formarea de CI este urmată de distrugerea și eliminarea Ag astfel că celulele APC nu vor mai fi stimulate.

6. Inhibarea efectorilor prin efectori ; procesul este realizat prin Ig, care, în unele cazuri, blochează la nivelul limfocitelor B diferiți receptori, inhibînd anumite funcții celulare, inclusiv pe cea de eliberare de Ig. Procesul seamănă cu cel de overrestriction.

7. Blocarea prin efector (Ig) a etapei I, prin acoperirea Ag, care nu va mai intra în raza de acțiune a SI.

și pentru Ag corpusculare legate specific de celule citotoxice (T_C, K, NK). În acest caz, oricare ar fi celula efectoare ligand, distrugerea completă a Ag se face pînă în etapa III nespecifică. Feedback-ul negativ pare a acționa în reacția față de Ag nonself. Eliminarea din mediu a Ag nonself duce la stingerea reacției imune specifice față de Ag nonself și din cauză că celulele efectoare implicate în elaborarea de Ig sau în citotoxicitate sînt celule cu durată de viață scurtă. Ele dispar rapid, în mediu persistînd celulele diferențiate funcțional ca celule cu memorie (Klaus, 1982).

BLOCAREA DETERMINANȚILOR ANTIGENICI

Blocarea epitopilor (punctul 7 din fig. 21.1) este un mecanism asemănător, dar nu identic, cu cel anterior. Și în acest caz este vorba de blocarea prin efector a primei etape a funcționalității SI. Prin blocarea deter-

minantului antigenic (a epitopului) Ag nu este eliminat din organism, ci numai din raza de acţiune a SI. Mai exact, este acoperit, mascat, de Ig (fig. 21.2). Ne aflăm în faţa unui mecanism care, deşi poate fi considerat fiziologic, în cadrul mecanismelor de apărare ale fătului (Chaouat, 1986), pare a aparţine mai mult imunopatologiei şi, în special, patologiei imunităţii antitumorale (Lachmann, 1984)*. În ultimul caz, celulele

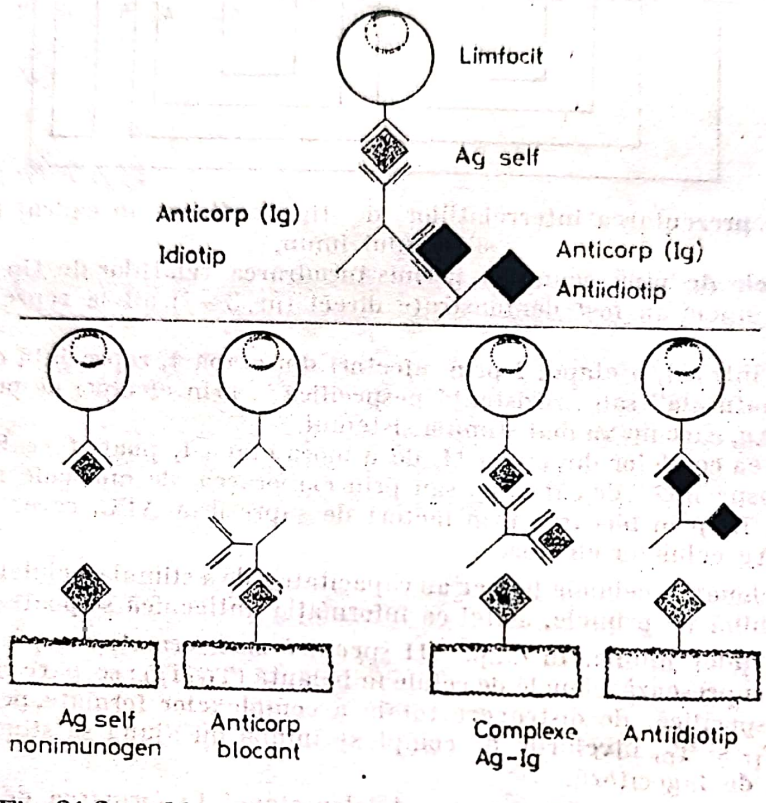


Fig. 21.2. — Mecanisme de blocare a reactivităţii limfocitare în procesul de „toleranţă" (modificat după Cohen, 1977).

Blocarea reactivităţii limfocitare rezidă în împiedicarea procesului de recunoaştere antigenică. În figură sînt prezentate patru presupuse mecanisme :

— un Ag self circulant în mediul intern, cu „efect" neimunogen : mecanism presupus în mai vechi ipoteze care pare a fi puţin valabil după ce s-a dovedit că reactivitatea SI este identică faţă de Ag self şi nonself ;

— anticorpi (Ig) blocanţi ai epitopilor antigenici (inclusiv self) : mecanism destul de frecvent implicat în „toleranţa" faţă de anumite antigene ; deşi fenomenul poate avea exprimare fiziologică, el a fost întîlnit mai ales în imunopatologia tumorală ;

— complexe imune : au capacitatea de a influenţa în sensul scăderii activităţii anumitor limfocite (helper) şi de creştere a reactivităţii altora (supresoare) ;

— blocarea reactivităţii limfocitare sau inhibarea funcţiei acestor celule : pare a se realiza, cel mai probabil, prin structuri antiidiotipice, prezente în constituţia Ig (sub formă de paratop şi idiotop), dar şi a tuturor celulelor ce prezintă receptori pentru antigen (RAg), chiar şi de pe celulele T.

* Fenomenul experimental de stimulare a creşterii tumorale prin Ac blocanţi ai determinanţilor antigenici (ai epitopilor) poartă numele de *enhancement* (facilitate, uşurare).

tumorale nu mai pot fi recunoscute și apoi lezate de complement sau de celule citotoxice. Explicația : fiind învelite într-o mantie protectoare de Ig, celulele tumorale nu mai exprimă determinanți de suprafață : astfel că (în condiții normale), blocarea epitopilor are efect feedback negativ în cadrul „imunității mediate umoral" caracterizată printr-un exces de Ig (vezi fig. 20.29) în care Ig se reglează prin inhibarea celulelor efectoare (schema 6 din fig. 21.1).

Cercetări experimentale au permis evidențierea a patru factori blocanți ai epitopilor Ag self (fig. 21.2) : 1, Ag nonself aparent neimunogen (situație rară, valabilă pentru unele sisteme experimentale); 2, Ac blocant (situație frecventă, prezentată anterior) ; 3, complex Ag—Ac (variantă a mecanismului anterior) și 4, antiidiotip.

Pentru schemele 1 și 2 din figura 21.1 datele existente în literatura de specialitate sînt reduse. Asupra acestor scheme se pot face unele speculații și emite ipoteze :

— În sprijinul schemei 1 poate pleda efectul de liză a Ag înainte de a ajunge la nivelul etapei II. Ar fi ceea ce se numește „imunitate naturală" sau „rezistență naturală", în care factorii imuni din prima etapă sau cei nespecifici acționează direct. Ar fi vorba de un mecanism asemănător cu cel al eliminării Ag pe căile clasice (vezi și fig. 17.10 și cap. 17. *Introducere*).

— Schema 2 poate depinde de capacitatea celulelor helper de a activa și căile nespecifice sau de a elibera în mediu factori nespecifici care să distrugă Ag (de exemplu, interferon).

Aceste două mecanisme (1 și 2) par a fi implicate în eliminarea Ag nonself.

Motivul pentru care explicarea schemelor 3 și 4 din figura 21.1 au fost lăsate la sfîrșit este simplu : la nivelul etapei integrative a reactivității față de Ag se exercită majoritatea și cele mai eficiente mecanisme de reglare a funcționalității SI. Asupra reglării la acest nivel s-au formulat două ipoteze, amîndouă valabile dacă sînt privite pe modele experimentale diferite (Rose, 1981 ; Pereţianu, 1986) : teoria reglării paralele sau a balanței clonale dintre clonele helper și cele supresoare (care se suprapun schemei 3) și teoria reglării secvențiale sau a rețelei imune (care se suprapune schemei 4).

TEORIA BALANȚEI CLONALE

Reglarea paralelă se realizează prin echilibrul funcțional dintre sistemele clonelor T_H și T_S (fig. 21.3). Este o ipoteză emisă ca urmare a infirmării teoriei deleției clonale, care se referea la scoaterea din funcție, intrauterin sau perinatal a unor clone de limfocite cu acțiune antiself (Stockinger, 1984)* ; în cadrul teoriei balanței clonale se consideră că în cursul vieții unui organism *permanent* cele două sisteme de celule acționează ajutînd și supresînd clonele antiAg (self sau nonself).

* În cadrul teoriei selecției clonale propusă de Burnet, în 1949, distrugerea sau inactivarea, deci eliminarea unor clone de limfocite cu activitate antiantigene self, a fost baza formulării teoriei deleției clonale. Aceste clone erau „interzise". Apariția lor la adult și evidențierea de leziuni apărute prin activitatea acestor clone a fost pusă pe seama unor mutații somatice (Allison, 1977).

Unul dintre cei mai importanți factori care influențează balanța clonală este modalitatea de prezentare a Ag (în contextul proteinelor codificate în MHC) sau, poate, momentul prezentării Ag în ontogenie : adică apartenența Ag la structuri proprii sau nu (Rose, 1981). Se consideră că Ag

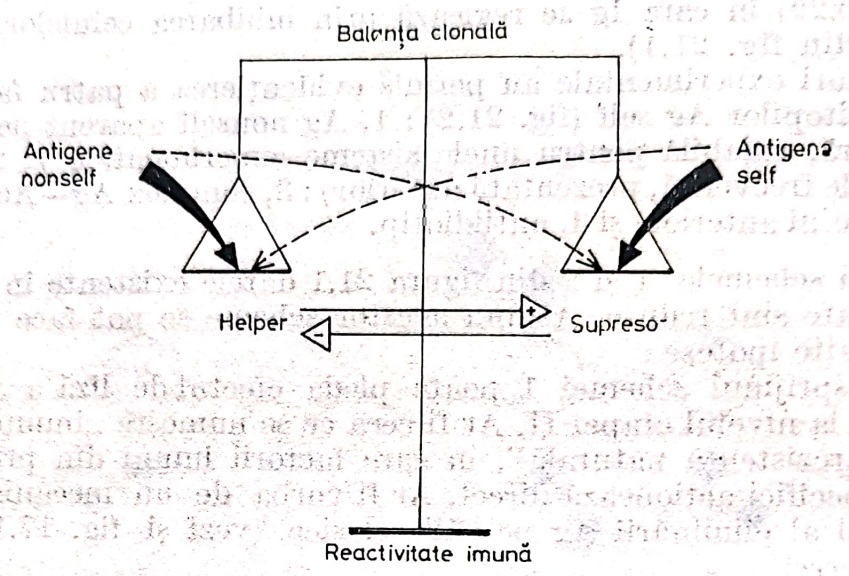


Fig. 21.3. — Balanța clonală.

Balanța clonală este formată din echilibrul funcțional dintre cloncle de celule T helper (T_H) și celulc T supresor (T_S) ; T_H stimulează limfocitele supresoare, care le inhibă pe primele. S-a sugerat că T_H stimulează mai ales procesele în care sînt implicate Ag nonself, în timp ce Ag self ar stimula, mai ales, clonele supresoare. Procesul a fost sugerat pentru a explica lipsa normală a distrugerii propriului organism prin mecanisme imune. Această viziune a fost însă contrazisă de noile teorii cu privire la reglarea SI și a relațiilor dintre Ag self (în primul rînd) și SI. În cadrul acestor relații (cea mai cuprinzătoare ipoteză este cea a rețelei imune), relațiile dintre clonele supresoare și helper capătă noi valențe.Funcționalitatea imună este cea de la helper la supresor și invers, dar relațiile se petrec prin intermediul unor determinanți idiotipici (vezi fig. 21.11).

self stimulează mai ales și permanent celulele T_S, blocînd activ (Gershon, 1979), și nu prin deleție clonală, formarea de clone de celule cu activitate împotriva selfului (celule B, T_C etc.) (Rosenkrantz, 1985). Ag nonself stimulează mai ales și permanent celulele T_H, activînd acele clone ce vor distruge specific Ag (B, T_C) sau nespecific (prin stimularea celulelor nespecifice ce participă la inflamații și leziuni granulomatoase). Însă teoria balanței clonale nu poate explica de ce Ag self stimulează celulele T_S, iar cele nonself, celulele T_H (Tokuhisa, 1985).

In vitro s-a evidențiat existența între celulele T_H și T_S a unui circuit (Cantor, 1979) :

— celulele T_H, stimulate de Ag, stimulează, la rîndul lor, celulele T_S ;

— celulele T_S inhibă pe cele T_H, limitînd astfel ajutorul pentru clonele de celule efectoare.

Modalitatea prin care sistemul celular helper activează clonele supresoare este dependentă de prezența în mediu a Ag (ca semnal specific) și IL-2 (ca semnal nespecific). Celulele supresoare acționează prin factori specifici, care par a fi proteici, implicați în recunoașterile idiotipice, și nespecifici (proteici—T_s3F, p. 153, și de natură lipidică). Factorii nespecifici nu pot acționa decît asupra unor celule în prealabil activate, iar acțiunea lor se produce la distanță; local, factorii de supresie întîmpină acțiunea prohelper a unor clone de celule care au fost numite contrasupresoare (vezi p. 155).

Factorilor nespecifici lipidici (evidențiați pe unele modele experimentale) li se adaugă noi caractere în cadrul reglării balanței clonale. În acest sens s-a arătat că o celulă T are capacitatea de a elabora factori de activare a sistemelor efectoare (de exemplu, a celulei B), factori care acționează 2—4 zile, inducînd proliferare și secreție la nivelul acestor celule. Se pare că după 5—7 zile, aceeași celulă are capacitatea de a-și schimba calitatea secreției, respectiv de a secreta un factor lipidic supresiv (Wolf, 1979). Modificarea capacității secretorii, respectiv a capacității de a secreta factori cu acțiuni complet diferite, constatarea că unele celule posedă capacități funcționale asemănătoare, dar diferă fenotipic, iar altele au aceeași funcție, dar markeri de membrană diferiți, aruncă o lumină cu totul nouă asupra reglării în balanță : fiecare structură poate căpăta caractere funcționale diferite în funcție de calitățile mediului intern, pe de o parte, și de interacțiunile membranare care au loc în mediul intern, pe de altă parte.

Menționăm că alterarea circuitului helper–supresor (a raportului funcțional T_H/T_S) poate explica unele tulburări de tip „autoimun" (Cantor, 1979; Rose, 1981).

Privite prin prismă endocrinometabolică, T_H mature (ca și celulele efectoare specifice și nespecifice) sînt celule care se activează prin sistemul guanilat ciclază (GC)—ciclic guanozin monofosfat (cGMP), stimulat, de exemplu, de insulină, de alți factori trofici, levamisol etc., în timp ce T_S mature (ca și celulele pe cale de diferențiere în procesele de maturare) se activează prin sistemul adenilat ciclază (AC)—ciclic adenozin monofosfat (cAMP), stimulat, de exemplu, de glucagon, catecolamine, cortizol etc. (Perețianu, 1983b, 1985a).

TEORIA REGLĂRII SECVENȚIALE

Teoria imunologică a rețelei (sau teoria rețelei imunologice) are la bază progresele înregistrate în cercetarea structurii și a determinismului genetic al Ig (anticorpilor), respectiv a idiotipurilor (Id). Cercetarea anticorpilor antiidiotip (antiId, izolați de Oudin, în 1963) a arătat că dacă se imunizează animale din aceeași specie, în mod secvențial, cu anticorpi antianticorpi (antiId) se pot obține Ig ce se recunosc între ele (se leagă antigenic) (fig. 21.4 și 21.5), în care una are rol de Ac, iar alta de Ag (Urbain, 1982; Cazenave, 1983). Pentru claritate, reamintim că fiecare Ig

conține în regiunea sa variabilă (Jensenius, 1984), mai exact în cea hipervariabilă, două tipuri de entități fiziologice (posibil distincte și structural) (fig. 21.6), formate din aminoacizi care variază de la o specificitate antigenică la alta (Jerne, 1974 ; Lindenmann, 1979). Acestea sînt paratopul (*P*) și idiotopul (*I*), care, împreună, caracterizează idiotipul (Id) acelei Ig.

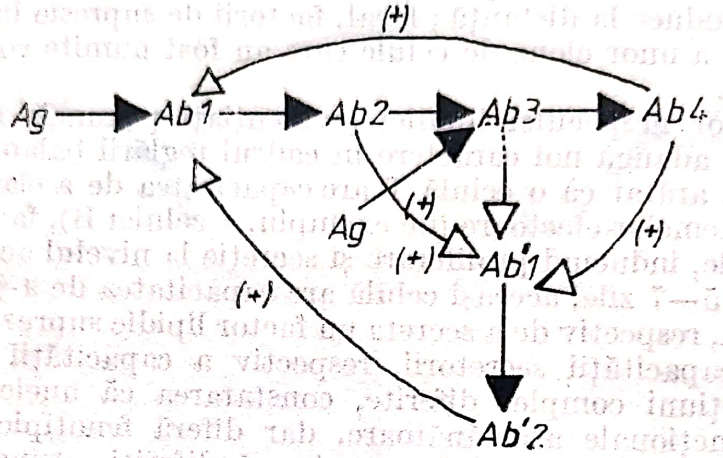


Fig. 21.4. — Formarea de idiotipuri și antiidiotipuri (modificat după Urbain, 1982).

O serie de animale (iepuri) sînt injectate cu același Ag (*Salmonella*). Toate animalele vor sintetiza Ac specifici (Ab1) ; un astfel de Ac este identic din punct de vedere alotipic pentru specia investigată. Injectat însă la un alt animal, din același lot, care a fost și el injectat cu același Ag (*Salmonella*), va determina în acesta apariția de anticorpi antianticorpi (Ab2), deși Ac sînt identici din punct de vedere alotipic. Primul anticorp (Ab1) a fost denumit idiotip (Id), iar al doilea (Ab2), antiidiotip (antiId). Concluzia este că, deși Ag și specia genetică a primitorului sînt identice, Ac sînt diferiți, din moment ce al doilea animal a interpretat Ac primului ca Ag „non-self". Ab2 recunoaște numai Ab1 (se leagă numai de acesta), nu și de alți anticorpi antiantigen (*Salmonella*) de la ceilalți iepuri injectați (nu recunoaște decît Ag cu care a fost imunizat, Ab1). Acest tip de Ac a fost numit idiotip de tip „clasic" (à la Oudin).

În alte sisteme experimentale există posibilitatea ca Ab2 să recunoască toate tipurile de Ab1, de la toate animalele, din aceeași specie, injectate cu același Ag. Acești Id se numesc „publici", majori, crossreactivi sau recurenți și sînt caracterizați prin același idiotip, fenomen care corespunde faptului că animalele aparțin aceluiași sistem de gene (*germ line gene*), în timp ce Id „clasici" reprezintă populații de Ig în care au avut loc mutații somatice (*somatic line gene*).

Experimentul poate continua prin injectarea Ab2 la alt animal, cu formare de Ab3, apoi prin injectarea Ab3 la alt animal, cu formare de Ab4. Injectarea Ag animalului 3 determină apariția unui anticorp antiantigen (Ab'1), care injectat la alt animal determină apariția de Ab'2. Specificitățile Ab1 și Ab'2 se recunosc reciproc, ca și Ab'1 și Ab2 ; ele sînt structuri Id — antiId. Același tip de structuri sînt și Ab2 cu Ab3, ca și Ab3 cu Ab4, care se recunosc (antigenic) în această ordine. În seria Ab1 — Ab4 ; Ab1 este idiotipul, Ab2 antiId, Ab3 anti-(antiId), iar Ab4 anti-(anti-antiId). În seria Ab'1 — Ab'2, primul este Id, iar al doilea antiId. Ab4 (care reacționează cu Ab3), fiind indus de acesta din urmă, se leagă de/recunoaște și Ab1. De aici concluzia că : Ab1 și Ab3 posedă (împart împreună) o crossreactivitate idiotipică specifică, iar Ab2 și Ab3 posedă (împart împreună) o crossreactivitate idiotipică specifică ; Ab2 și Ab4 sînt, de asemenea, similari idiotipic. Deși Ab1 și Ab3 sînt similari, ei nu sînt identici ; ei prezintă aceeași structură numai în ceea ce privește idiotopul, dar nu și paratopul (în fig. 21.8. I_1 și P_1/P_x).

Aceste structuri idiotipice au fost obținute prin provocare cu Ag din afara organismelor în cauză, dar ele se găsesc în mod normal în organism, pentru că orice Ag selectează un ligand complementar. ▲ administrare și recunoaștere antigenică *in vivo* ; Δ recunoaștere antigenică *in vitro*.

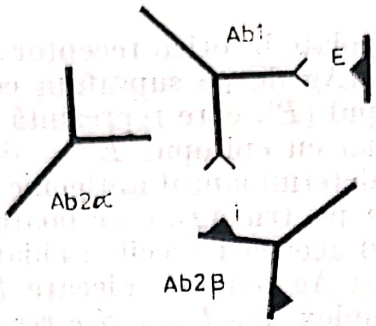


Fig. 21.5. — Formarea de idiotipuri (modificat după Cazenave, 1983). Experimental, după injectarea unui Ag cu un epitop (*E*) se obține anticorpul Ab 1. Acesta injectat (ca Ag) la un grup de animale, determină formarea a două categorii de anticorpi anti-Ab1 : antiId de tip Ab2-α (antiId de tip „clasic") și antiId de tip Ab2-β. Idiotopul (i) Ab2-β este „imaginea internă" a structurii paratopului Ab1 și are o structură antigenică similară epitopului injectat, comportîndu-se ca acesta. Apariția concomitentă, prin Ab1, a două populații de Ab2 a fost explicată prin teoria propusă de Horng și Kazdin (fig. 21.8) în cadrul rețelei imune bidirecționale. Structura idiotipică de tip „imagine internă" arată că orice Ag (*E*) care intră în contact cu SI (și selecționează din repertoriul imun al organismului un anumit idiotip — Ab1) se găsește înscris în memoria informațională a organismului sub formă de anti-Id (adică Ab2-β).

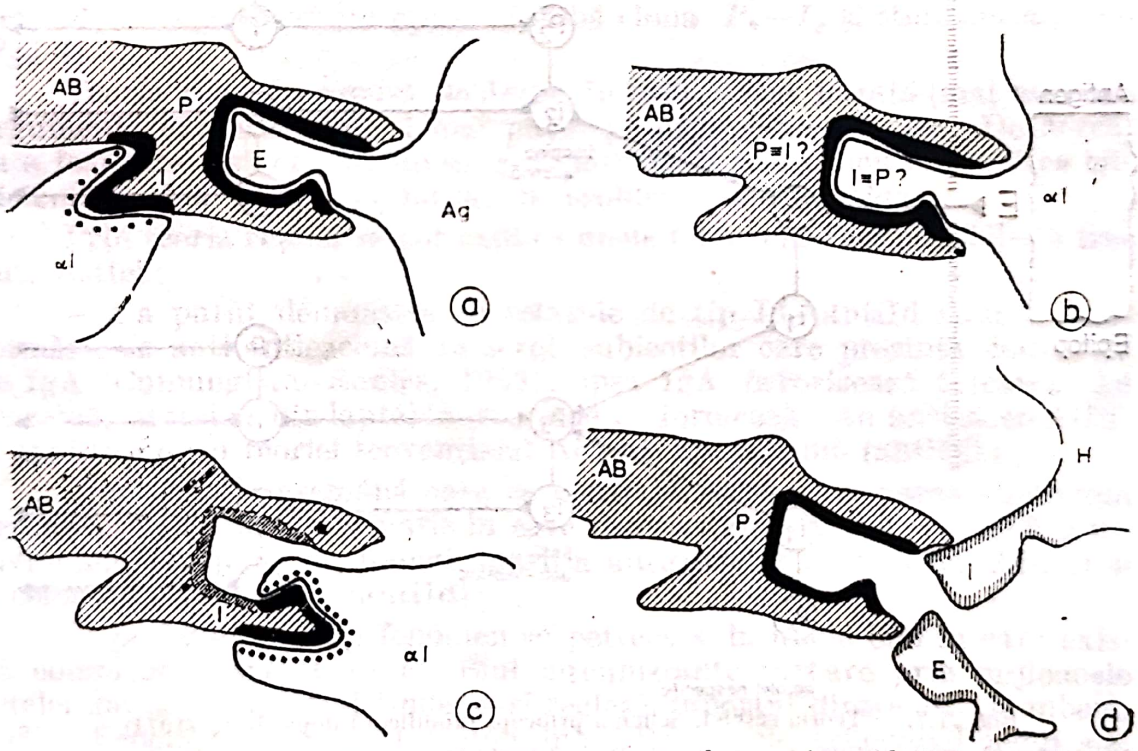


Fig. 21.6. — Reprezentarea interconexiunilor paratop—idiotop (modificat după Lindenmann, 1979).

a. Un anticorp (AB) — zona haşurată — poartă în regiunea sa variabilă o cavitate, paratopul (*P*) sau situsul de combinare, de care se leagă epitopul (*E*) antigenului sau determinantul antigenic. Ig mai conține o zonă bombată, numită idiotop (*I*), care pare a fi independentă de P ; ea se combină (sau se recunosc reciproc) cu un anticorp antiidiotip αI. **b.** Este puțin probabil ca *P* să fie identic cu *I*, pentru că structura *P* este totdeauna concavă, iar *I* ar trebui să fie convex. **c.** *I* și *P* pot să aibă regiuni comune, dar să nu fie identici ; în acest caz antiId și *E* vor fi într-un proces de competiție pentru *P*. **d.** *P* se poate combina cu *E*, dar în același timp poate să se lege de un *I* de pe o altă Ig ; *E* și *I* competiționează datorită unei similitudini moleculare. În acest caz, *I* este numit „imagine internă" și se poate comporta funcțional ca un eventual Ag. Dacă *E* este hormon (H), iar *P* este receptor hormonal, atunci *I* va avea acțiune hormonală.

Aceste date pot fi extrapolate la orice receptor pentru Ag (Ig de pe suprafaţa celulelor B sau RAg de pe suprafaţa celulelor T) (Mc Namara, 1983). Mai exact, paratopul (P), care reprezintă în fapt situsul de combinare al Ig, se va combina cu epitopul E (= determinantul antigenic); idiotopul (I) reprezintă determinantul antigenic (E) al Ig (sau al oricărei clone celulare cu receptor pentru Ag), care poate declanşa un răspuns din partea SI, chiar în cadrul aceleiaşi specii şi chiar dacă Ig a fost obţinută după imunizare cu acelaşi Ag nonself. Fiecare I este „legat" structural de un P, formînd un complex $P-I$ sau *vice versa*, $I-P$ (fig. 21.7). P şi I pot fi elemente solubile (molecule de Ig) sau proteine membranare (receptori se tip Ig pe diferite celule). Fiecare paratop (= situs de combinare) este recunoscut de idiotopul corespondent (complementar), iar fiecare idiotop este recunoscut de situsul de combinare corespondent (complementar), astfel că fiecare complex $P-I$ este în relaţie cu alte două complexe $P-I$,

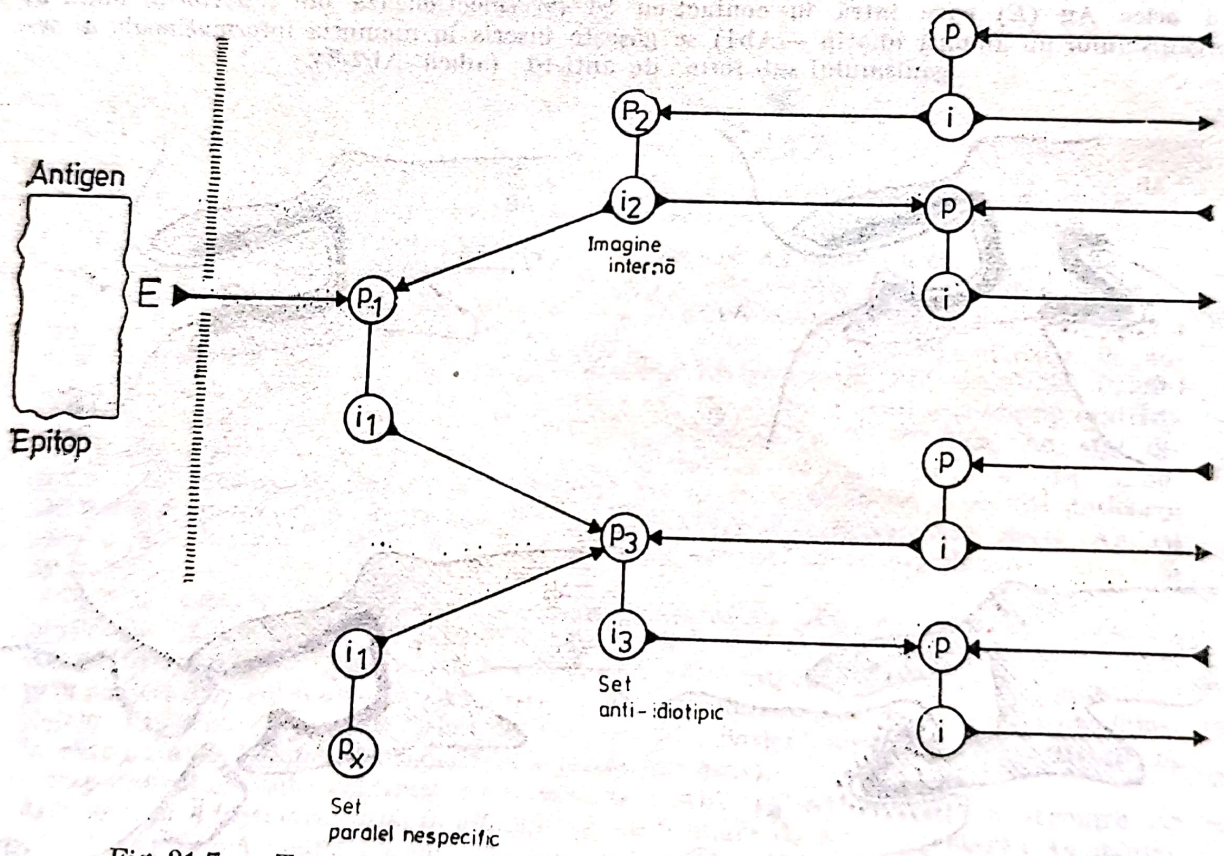


Fig. 21.7. — Teoria reţelei. Schema princeps modificată după Jerne (1974).
E = epitopul unui antigen; complexul $P_1 - I_1$ este ligandul imun care leagă epitopul şi reprezintă un idiotip. El este legat, adică este într-un echilibru, cu alte două complexe $P - I$: $P_3 - I_3$, care reprezintă un set de idiotipuri „clasice", şi $P_2 - I_2$, care reprezintă „imaginea internă", epitopul fiind „imaginea externă"; P_1, adică situsul combinativ leagă în acelaşi mod E şi I_2, astfel că în lipsa antigenului din exterior (a epitopului) complexul $P_1 - I_1$ (o Ig sau un RAg de pe celule T) poate fi stimulat antigenic de complexul $P_2 - I_2$; relaţia este valabilă şi între I_1 şi P_3. Săgeţile indică stimulare (alte explicaţii în text).

care formează o reţea de Id şi antiId. În această reţea există atît celule, cît şi molecule libere, iar Id şi antiId sînt mijloace de comunicare între celulele SI; Ag poate lega aceste celule, activîndu-le, deci are rol de legătură între clonele Id—antiId (Klaus, 1982; Mitchison, 1983) (fig. 21.10).

Între diferitele elemente ale rețelei imune există relații specifice (fig. 21.7) (Jerne, 1974) : cînd un P (de ex. P_3) recunoaște I corespondent (de ex., I_1), efectul este inhibarea sintezei complexului recunoscut ($P_1—I_1$); cînd un I (de ex., I_2) recunoaște un P corespondent (de ex., P_1), efectul este de stimulare a sintezei complexului recunoscut (a clonei respective, (de ex., $P_1—I_1$). Astfel, cînd complexul $P_1—I_1$ (un element liber sau dintr-o clonă celulară, B sau T_c) va fi blocat, legat de un Ag (nonself), locul ocupat de el în rețea va rămîne liber. În aceste condiții (P_1 și I_1 lipsă) se pot produce (teoretic) două fenomene :

— efectul de inhibare a clonei $P_2—I_2$ dispare, astfel că ea va putea să-și recapete funcția de stimulare a clonei $P_1—I_1$ și să refacă elementul eliminat de Ag ;

— efectul de stimulare a clonei $P_3—I_3$ dispare, astfel că aceasta nu-și mai exercită efectul de inhibare a clonei $P_1—I_1$, care poate prolifera.

Efectul general este cel de proliferare a clonei $P_1—I_1$, care va elimina Ag (epitopul). Creșterea peste un anumit prag a clonei $P_1—I_1$ (fenomen ce se pune în evidență în cadrul răspunsului imun primar și secundar) va avea efecte opuse : inhibă clona $P_2—I_2$ și stimulează clona $P_3—I_3$.

Teoria rețelei propusă de Jerne, în 1974, a fost bazată (mai ales) pe argumente experimentale și mai puțin pe argumente clinice. De aceea, ea a fost înțeleasă cu dificultate și a pătruns și mai dificil în gîndirea clinicienilor, chiar și a celor inițiați în probleme de imunologie.

Prin teoria rețelei se pot explica unele fenomene inexplicabile în trecut. Astfel :

— s-a putut demonstra că relațiile de tip Id—antiId stau la baza formării de anti-anticazeină în serul subiecților care prezintă deficit de de IgA (Cunningham-Rudles, 1983) ; lipsa IgA favorizează intrarea Ag (cazeină, proteină din lapte) în ser, unde se formează : Ac anticazeină (Id) și apoi (conform teoriei secvențiale) Ac anti-anticazeină (antiId) ;

— o situație asemănătoare se constată după vaccinarea cu toxină tetanică (Geha, 1982), situație în care reactivitatea imună normală a individului presupune nu numai apariția anticorpilor antitoxină (Id), ci și a celor anti-antitoxină (antiId) ;

— probabil, același fenomen se petrece și în unele boli în care există complexe imune în exces. Sînt circumstanțe în care prin mijloacele rețelei imune organismul tinde să-și regleze raportul dintre Id (Lambert, 1982). Fenomenul poate fi întîlnit în : LES, unele crioglobulinemii ș.a. (Zouali, 1983) (pentru detalii, vezi *Fiziopatologie*, p. 281).

Deși a devenit evident că mecanismele din cadrul SI se suprapun peste ipoteza lui Jerne, nu trebuie neglijat faptul că unele achiziții contrazic teoria rețelei, iar altele nu par a se încadra în ea. De aceea, pornind de la ideea inițială, au fost elaborate o serie de alte „rețele", care pot explica numeroasele evenimente din structura și funcția SI. Ne referim la trei „noi rețele" considerînd că, probabil, realitatea este „undeva la mijloc".

Rețeaua bidirecțională (Horng și Kazdin, 1981) consideră că fenomenele se petrec în felul următor (fig. 21.8) : fiecare idiotip (paratop—idio-

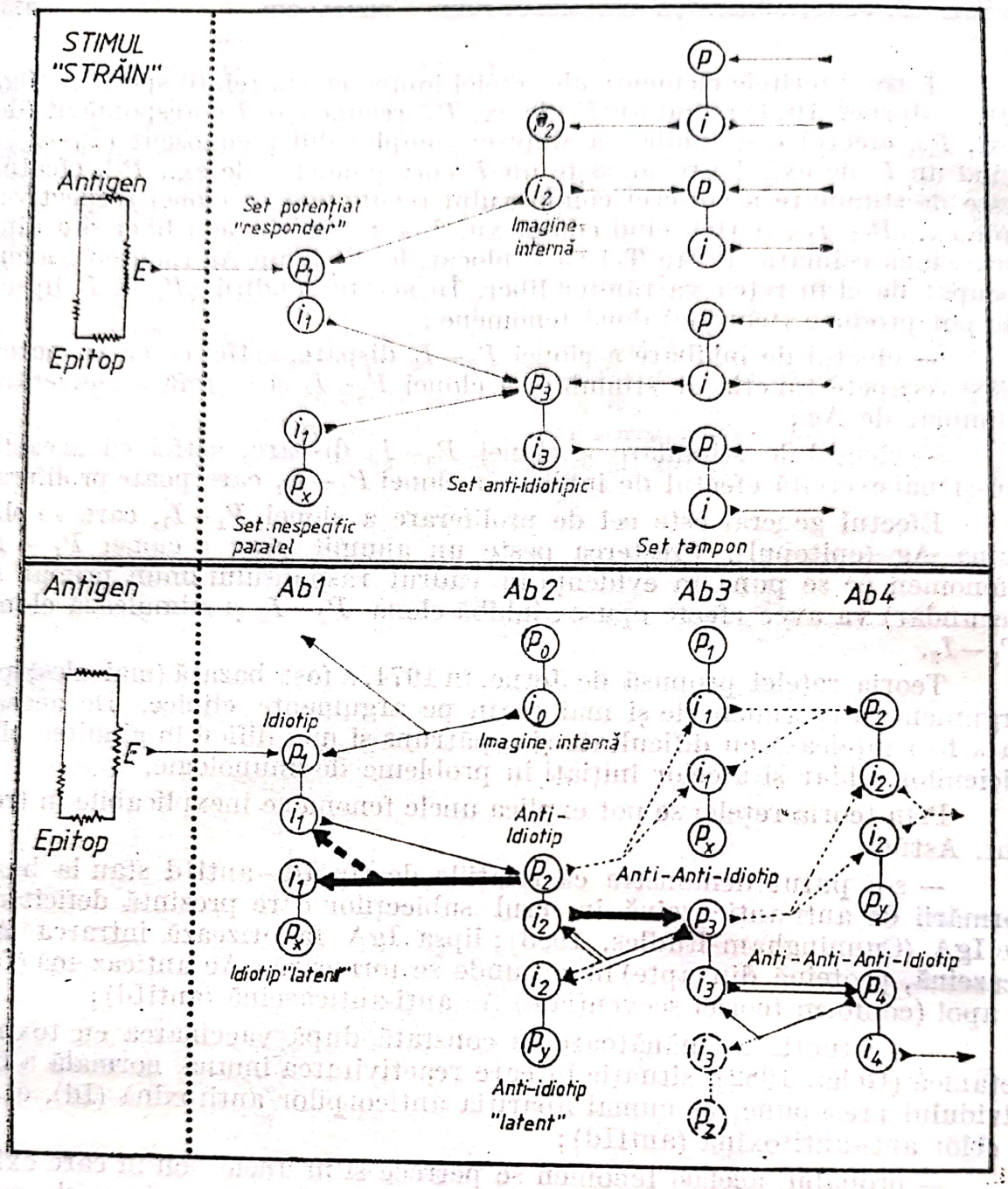


Fig. 21.8. — Rețeaua imună bidirecțională.

Teoria bidirecțională stipulează că între elementele rețelei se produc numai fenomene de stimulare (nu și de inhibiție ca în teoria „clasică"); modelele experimentale arată că prin imunizare cu Ab2 se pot obține concomitent $P_3 - I_3$ și $P_x - I_1$ (stimulare bidirecțională).

Conform acestei teorii s-au obținut Ab1 — tip $I_1 - P_x$ prin imunizare cu Ab3 — tip $P_3 - I_3$, fenomen posibil de obținut *in vivo* numai prin apariția $P_2 - I_2$, deci prin retrostimulare (și nu inhibiție). Acești Ab1 nu se combină cu E (epitopul antigenului), care a generat Ab3 de tip $P_3 - I_3$ în sistemul experimental utilizat. Dar, și în această situație s-a observat că stimularea I prin P (în teoria bidirecțională) este mai scăzută decît cea a unui P prin I (în teoria clasică). În sistemul utilizat nu s-a reușit, de exemplu, obținerea de $P_0 - I_0$ prin imunizare cu E, iar $P_1 - I_1$ a fost obținut în cantitate nesemnificativă prin Ab2. S-a sugerat posibilitatea apariției $P_0 - I_0$ (imagine internă în teoria propusă de Jerne) prin faptul că stimularea cronică cu $P_3 - I_2$ permite acumularea de P_1 și I_1 (sus: teoria „clasică"; jos: teoria bidirecțională. Ab1 — Ab4 = anticorpii antiidiotip apăruți prin stimulare în „cascadă" conform cu fig. 21.4).

top) stimulează elementele celulare ce conțin paratopul complementar, iar paratopii nu inhibă elementele celulare ce conțin idiotipul corespondent (ca în teoria lui Jerne), ci îl stimulează. În felul acesta are loc stimularea oricărei clone celulare cu idiotip corespondent, dar care nu conține obligatoriu și un paratop identic cu cel conținut de primul idiotip. Se explică astfel de ce după provocarea cu Ag (nonself) există idiotipuri (adică anticorpi antiantigen, tip Ab1) de tip clasic, dar și idiotipuri de tip „latent", adică $I_1 - P_x$ (cu paratop „indiferent"). Aceste idiotipuri au comun idiotopul; ele reacționează încrucișat (cross-reactiv).

Această rețea bidirecțională are un punct esențial diferit de „rețeaua clasică": stimulare în loc de inhibiție*.

Ipoteza integrării balanței clonale în secvențele de idiotipuri (Hiernaux, 1982) include în rețea celulele balanței clonale. Stimularea celulei T_H idiotip duce la stimularea limfocitului T_S (antiidiotip) prin care se realizează inhibarea clonei de limfocite B antiantigen. Astfel, pe de o parte, se inhibă celulele antiantigen, prin T_S, iar, pe de altă parte, se stimulează clonele cu idiotipuri similare (de ex. în fig. 21.7 $I_1 - P_x$). În plus se susține că numărul celulelor cu $I_1 - P_{x(n-1)}$ este mult mai mare decît cel al clonei $P_1 - I_1$; aceasta înseamnă că clona amintită nu se leagă de Ag (de epitop) pentru că nu posedă P_1, ci P_x. De exemplu, în cazul unui răspuns imun („umoral") la un Ag (fig. 21.9) se formează un antiAg = Ig cu Id1, care, în prezența unei clone celulare T_H specifice, stimulează proliferarea unei clone de Ig antiId, notată Id2; aceasta are capacitatea de a inhiba clona antiAg (Id1) și de a stimula o clonă Id3. Mecanismul este complex, dar presupune stimulare (nu și inhibiție):

— printr-un intermediar T_H (Id2), care, la rîndul lui, stimulează T_S specific (Id2) (ca în circuitul din balanța clonală), care duce la inhibarea clonei Id1;

— printr-un T_H (Id3) stimulează clona B secretantă de Id3.

Acest model de rețea integrativă sugerează că legăturile dintre clonele în contact se fac prin intermediul idiotipurilor circulante (Ig). Cînd între idiotipuri se interpune un Ag (fig. 21.10) atunci raportul și echilibrul normal dintre clone se perturbă; urmarea: realizarea unui nou echilibru.

Legăturile dintre celule par a nu se stabili numai prin intermediul moleculelor libere. S-a conceput un alt model de rețea, care propune contacte idiotipice de tip *cell-to-cell* (Urbain, 1979); modelul arată că legăturile dintre clone se fac specific (idiotipic), dar direct, astfel că, de exemplu, o celulă T_H antiidiotip va recunoaște idiotipic o structură complementară de pe limfocitul B și o structură identică idiotipic de pe limfocitul T_S. Acestea, la rîndul lor, vor recunoaște o structură complementară de pe limfocitul T_H. Prin aceste interacțiuni idiotipice, legăturile se stabilesc numai între două celule (fig. 21.11). Rezultanta funcțională este că T_H va stimula celula B (idiotipul), dar va fi inhibată de celula T_S (care este și ea idiotip). Funcția T_H de celulă inductoare se va manifesta numai

* Teoriile care susțin că idiotipul supresează antiidiotipul, iar acesta, la rîndul său, supresează idiolipul (Pernis, 1979) seamănă cu cea amintită; esența este: inhibiție față de stimulare.

Scanned with OKEN Scanner

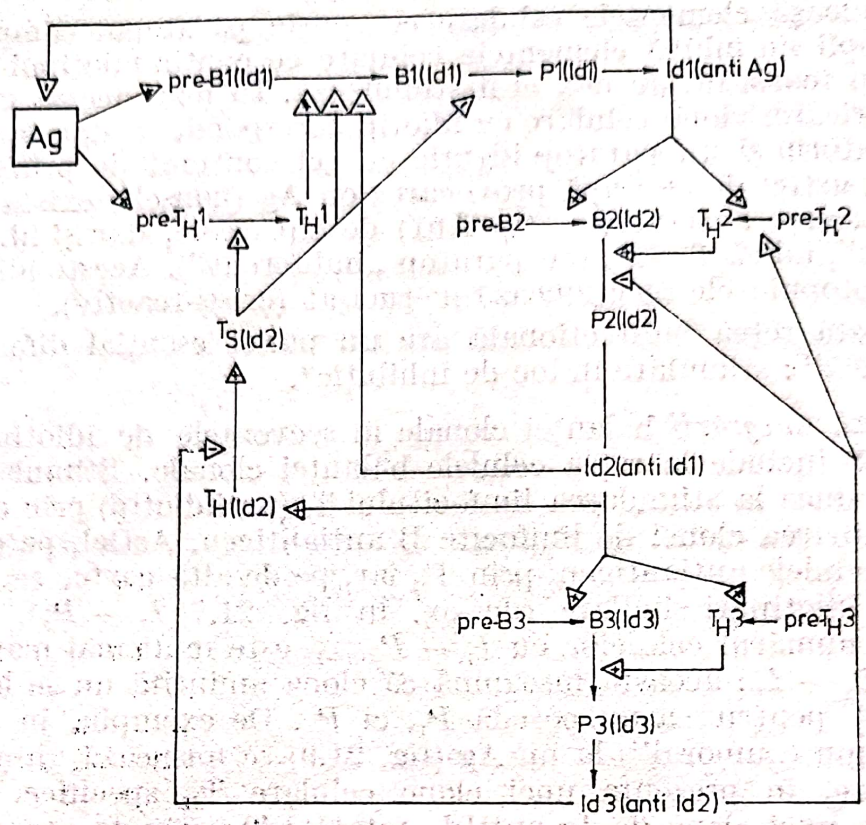


Fig. 21.9. — Integrarea teoriei secvențiale cu teoria paralelă. Ag stimulează apariția unui Ac, cu idiotipul Id1, care are acțiune anti Ag. Stimularea sistemului efector (B1) este susținută cu ajutorul sistemului T_H (notat T_H1); aceleași principii operează și în cazul Id2 și Id3. Dar stimularea T_H2 este urmată de stimularea unei celule supresoare strict idiotipice (T_S2), care va inhiba specific clona B1 (Id1). În acest mod se „închide" un circuit la care participă atît idiotipuri moleculare (Ig), cît și celulele în balanță (P = plasmocit).

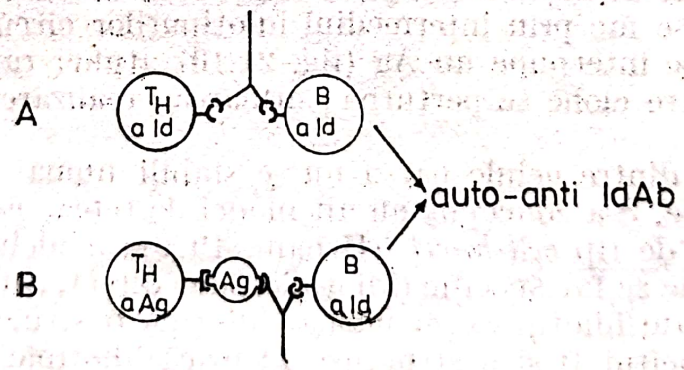


Fig. 21.10. — Model de relații Id — antiId între limfocitele B și T.
A, Relațiile Id — antiId stau la baza sintezei unor anticorpi (Ab) (autoanticorpi) în care o celulă B cu Id (aId) se găsește în legătură cu o altă celulă cu Id din linia T; legătura dintre aceste celule se face (în modelul experimental descris, după Klaus, 1982) prin intermediul unei Ig de tip antiId. **B.** Același autoantiId Ab poate apărea prin stimularea celulei B de către limfocitul T cu idiotipul aAg, legat de aceasta printr-un antiId cuplat cu un Ag, legat, la rîndul lui, de o celulă T (cu idiotipul aAg). Încă nu este clar dacă prin acest mecanism pot fi explicate unele modificări în rețeaua imună, adică dacă acest mecanism duce la dezechilibrarea rețelei.

asupra celulei B idiotip, nu și asupra altei celule B care conține un alt idiotip ce nu este recunoscut. Se pare că acest fenomen stă la baza relațiilor strînse intracelulare (*cell-to-cell contact*) (Urbain, 1979).

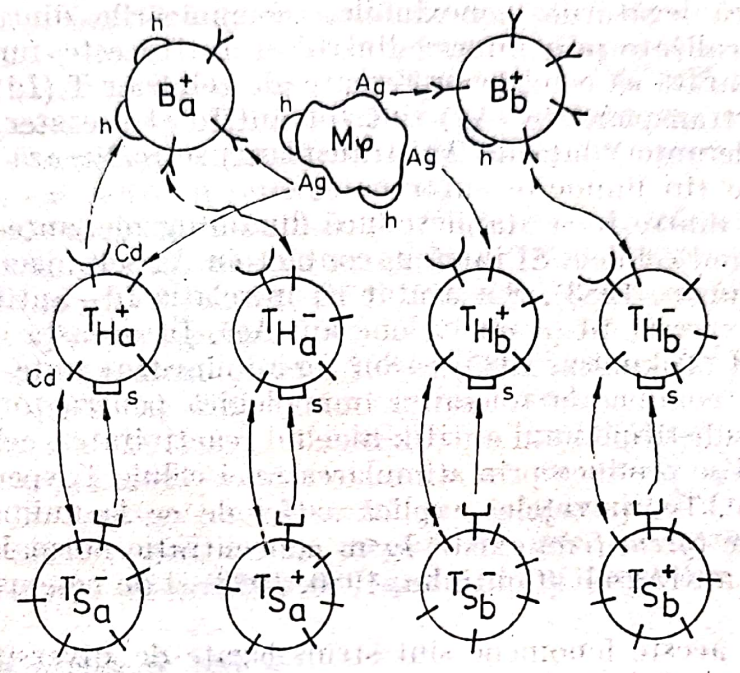


Fig. 21.11. — Modelul unei rețele imune (modificat după Urbain, 1979).

Săgețile cu sens dublu indică relații între idiotipuri și antiidiotipuri, iar cele simple, relații de tip semnal fiziologic.

Între celule, interrelațiile specifice (conexiunile) se stabilesc prin idiotipuri, iar funcțiile se produc prin receptori specifici. De exemplu, limfocitul T_H+ recunoaște un receptor h de pe limfocitul B; limfocitul T_S recunoaște un receptor s de pe limfocitul T_H. Prin acești receptori se stabilesc funcțiile respective: celulele helper stimulează sinteza și secreția de Ig a celulelor B; limfocitul T_S inhibă limfocitul T_H prin receptorul s. Aceste relații de tip Id — antiId sînt semnale specifice, care fac ca T_H să nu poată activa decît limfocitul B specific antigenreactiv și nu o altă celulă T_H, iar T_S poate supresa numai T_H, nu și alt T_S. Se poate admite, din examinarea acestei figuri, că Id nu fac decît să permită întîlnirea între parteneri complementari. Este probabil ca receptorul h să fie codificat în MHC de clasa II.

Un alt set de limfocite T, notat T_H^- este în relație directă cu Id limfocitului B, fără intervenția Ag prezentat de macrofag (MØ). Acesta este în relație cu un alt set de limfocite T_S (T_S−).

Pentru că Ag poate selecta, în mai multe clone, receptorul adecvat, este posibilă activarea mai precoce a liniei a față de linia b.

În concluzie: conform teoriei rețelei, este evident că fiecare Id (sau celulă cu Id de un anumit tip) este în legătură idiotipică numai cu alte două celule (Miller, 1982). Deci, tipul secvențial de reglare acționează

asupra celulelor implicate în mecanismul paralel de reglare. Se pare că mecanismele legate de Id—antiId sînt cele care guvernează activitatea predominantă a unei clone de tip T_H sau T_S și că prin Id se stabilesc circuitele între clonele în balanță (adică se stabilește raportul T_H/T_S) (Geha, 1982).

Faptul că legăturile, conexiunile, comunicările dintre clonele în balanță sînt realizate prin intermediul Id și antiId este fundamentat pe cercetări care arată că celulele supresoare ale celulelor T (Id) ce apar față de antigenele transplantate (Ag) sînt tot antiId (Lancaster, 1985). Deci, inducerea „toleranței" față de Ag (transplant) se realizează prin intermediul antiId de tip limfocite supresoare.

Relațiile dintre Id se stabilesc încă din ontogenie, ante- și perinatal, adică atunci cînd celulele SI intră în contact cu Ag self, deci chiar cu propriile Id (Klinman, 1983). S-a arătat că în relația Id—antiId prin antiId este blocată expresia Id (a unei clone antiAg). În această ordine de idei s-a demonstrat (Tokuhisa, 1985) că un Ag administrat ante- sau perinatal (fenomen care conduce la toleranța imunologică pentru tot restul vieții, vezi p. 54) se substituie unui antiId, blocînd reactivitatea celulei B de tip Id; fenomenul se produce prin stimularea unei celule T_S specifice și generează memorie. Teoria rețelei explică astfel de ce la animalele crescute în medii sterile (*germ free*) există Ig în concentrație normală în ser, anticorpi naturali antiAgself (Coutinho, 1980, 1983) și de ce există „toleranță la self".

De fapt, aceste fenomene sînt strîns legate de diversitatea formării de liganzi imuni. Prin existența comunicărilor de tip Id—antiId poate fi explicat și faptul că în exprimarea imună (față de Ag nonself) există multe gene aparent nefolosite, dar necesare pentru formarea structurilor care se integrează în rețea. Chiar dacă se presupune că toți indivizii aceleiași specii sînt bazal identici (și faptele tind să confirme aceasta), adică au același repertoriu idiotipic genetic de bază, prezența Ig materne, polimorfismul Ag proprii (incluzînd și MHC*) și contactul impredictibil în ontogenie cu Ag din afară vor genera o rețea imună funcțional diferită. Acesta este motivul pentru care același Ag (nonself) va determina apariția Id diferite (Urbain, 1979).

Luate împreună, teoria balanței clonale și a rețelei imunologice explică existența fiziologică a autoanticorpilor antihormon și antireceptor hormonal, și inducerea memoriei imunologice prin supresie idiotipică (Cohen, 1977; Tokuhisa, 1985).

S-au adus argumente ferme (Jerne, 1974; Hiernaux, 1981; Urbain, 1979, 1982: Avrameas, 1983; Cazenave, 1983) prin care teoria secvențială a rețelei imunologice confirmă că toate structurile idiotipice proprii sînt în interconexiune și că Ag nonself nu fac altceva decît să rupă echilibrul dintre Ag self (cu un Id) și Id clonelor celulelor imune cu care sînt în conexiune (rețea); urmarea este obținerea unui nou echilibru și eliminarea Ag nonself (Jerne, 1974; Cohen, 1977).

Teoria rețelei consideră că determinanții antigenici străini nu sînt de fapt străini; ei se găsesc în „propriu" ca structuri idiotipice, ca „imagini interne" antigenice, în timp ce Ag străin este „imaginea externă"

* Este important de amintit că s-au evidențiat Ac (naturali), anticomplexe MHC și Ac antiidiotip pentru aceștia din urmă. Este un fapt care arată cît de complexe sînt legăturile intercelulare în SI (Sachs, 1983; Sim, 1984).

antigenică * (fig. 21.7). Apare evident deci că „provocarea imună" cu Ag din exterior este un epifenomen care în sistem nu aduce calitativ nimic nou, ci doar îl disturbă cantitativ, pentru a-i crea noul echilibru dinamic amintit și astfel o nouă stare a activității interne (Coutinho, 1980; Urbain, 1982).

Privit prin prisma rețelei (pînză de păianjen) apare evident că discriminarea dintre self și nonself este arbitrară. Explicația: în univers nu există nici un element antigenic nonself care să nu fie self, adică să nu fie reprezentat prin imaginea sa internă. În acest cadru nu este obligatorie identitatea de structură chimică, ci identitatea de legare de structurile idiotipice deja existente în rețeaua imună.

Teoria rețelei caută să explice și relația care există între self și toleranță (ca fenomen imun); pentru a o explica trebuie să admitem că: pentru sistemul imun nu există Ag self și nonself și că sistemul imun nu tolerează nici un Ag; el răspunde identic la toate Ag prin autoanticorpi și autolimfocite T_c (Avrameas, 1983, 1986; Rosenkrantz, 1985), iar reactivitatea antiself pare să fie caracteristica normală a limfocitelor (în special T) (Wigzell, 1977). În schimb, *prin modalitățile de reglare din cadrul SI, în organismul considerat ca un tot nu există efecte distructive asupra propriilor țesuturi; organismul este tolerant față de el însuși, față de structurile sale componente, în schimb SI este intolerant față de tot.* Concluzia: *toleranța este un proces foarte activ și în același timp specific.*

Forme de toleranță imună**

Clasic, s-au descris fenomene cu fenotip de „toleranță" față de structurile din organism, pe care le-am putea sistematiza precum urmează (DEI, 1981; Chimion, 1982):

— *toleranța naturală*, care nu există din partea SI, ci din partea organismului ca întreg;

— *toleranța dobîndită*, care este rezultatul inoculării la animale imunologic mature a unor cantități foarte mari sau foarte mici de tolerogen (Ag). În prima împrejurare se realizează toleranță de doză înaltă, care poate fi indusă prin inocularea unor doze mari și repetate de proteine, a unei cantități mari (în doză unică) de polizaharide, iar în al doilea caz toleranța se realizează prin administrarea în doză mică a unor soluții proteice concentrate, dispersate în prezența unor detergenți. Cea de-a doua împrejurare realizează toleranță de doză joasă, care poate fi indusă prin inoculări repetate ale unor cantități foarte mici de Ag. Ambele forme de toleranță se mențin atît timp cît în organism persistă Ag care le-a indus; mecanismul lor poate fi triplu:

— afinitatea neobișnuit de mare a Ag pentru receptorii de pe suprafața celulelor B, care blochează sinteza de Ac specifici (fenomenul de *over restriction*, p. 128);

* Un exemplu recent îl furnizează cercetările care arată că la nivelul celulelor, nu numai al celor limfocitare, există receptori pentru diferite virusuri—Epstein-Barr, reovirus tip 3 (Frade, 1985; Co, 1985). Acești receptori nu sînt condiționați de contactul dintre organism și Ag nonself.

** Aceste forme de toleranță imună reprezintă sinteza unei multitudini de modele experimentale realizate de autori diferiți, asupra cărora pot exista controverse.

Scanned with OKEN Scanner

— activarea de către Ag a celulelor B (mai ales a celor producătoare de IgG), fără activarea concomitentă a celulelor T ajutătoare;
— activarea celulelor supresoare care inhibă în celulele B sintetizatoare de anticorpi.

Aceste trei mecanisme pot acţiona independent, concomitent sau prin cooperare.

— *toleranţa adoptivă*, deosebită de cea dobîndită (care este un proces activ), este un fenomen imunologic pasiv. Ea se realizează prin transferul de celule (limfocite) recoltate de la un organism tolerant faţă de un anumit Ag la un animal receptor, în prealabil iradiat subletal.

— *toleranţa disjunctă* este un fenomen cu două faţete:
— un Ag sau un grup de Ag izolat de pe suprafaţa unor celule induc aceloraşi celule, la acelaşi animal, un răspuns imun;
— un acelaşi Ag induce toleranţa pentru imunitatea mediată celular sau pentru cea mediată prin Ac, dar nu pentru ambele simultan.

*

Analiza atentă a relaţiilor ce se stabilesc între diferitele componente ale reţelei imune, ca şi prezenţa de componente din reţea (de exemplu, Ig) care se leagă de alte structuri din organism (de exemplu, hormoni, receptori hormonali, lipoproteine, regiunea Fc a Ig*) (Pereţianu, 1977, 1984; Kunkel, 1983) permit ca fenomenul reţelei să fie extrapolat la o întreagă gamă de molecule ce posedă caracter informaţional antigenic. Este posibil ca aceste molecule să fie şi ele integrate în reţeaua imună. În sprijinul acestei posibilităţi s-au adus patru argumente:

— Ig care leagă diferiţi hormoni sau diferiţi receptori hormonali pot modifica metabolismul altor populaţii celulare (vezi cazurile LATS sau anticorpilor antiinsulină);

— relaţia dintre hormon şi receptorul său este de tip specific, similară cu cea dintre Ag şi Ig: modificări din anumite zone ale receptorului (cele de legare ca şi cele de funcţie, fig. 22.8, receptorul pentru GnSH) pot duce la alterări ale funcţiei hormonale;

— structurile unei specii care fiziologic pot fi legate de Ig (hormoni, peptide, lipoproteine) au proprietăţi antigenice dacă sînt administrate în mediul intern al altor specii;

— în organism, orice fenomen are un determinism şi generează un efect. În cadrul acestei axiome, dacă elemente ale reţelei leagă altceva decît liganzi antigenici sau Ag, atunci acel „altceva" nu poate fi decît un element din reţea. Cauza: nici un sistem nu funcţionează în afara propriei sale structuralizări. În sensul acestei ultime afirmaţii trebuie demonstrat că elementele reţelei imune leagă alte molecule sau alţi receptori celulari prin receptorul pentru antigen, adică prin regiunea hipervariabilă a Ig. Dacă afirmaţia este reală, atunci se poate considera că în organism există o reţea informaţională pe care ar putea să o utilizeze (cu mij-

* Legarea unui Ig prin regiunea Fab (domeniul HV) de o altă Ig ce prezintă spre legare regiunea Fc este un fenomen frecvent întîlnit în patologia imunităţii. Elementele formate astfel au fost numite factori reumatoizi. Se afirmă că este vorba de structuri care pot aparţine reţelei imune, deşi se leagă cu fragmentul Fc al Ig (Kunkel, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

loace diferite) sistemele de control ale informației din organism (nervos, imun și endocrin) constituite într-o triadă informațională (Pereţianu, 1985 a; Feldmann, 1986).

Privit prin prisma triadei informaționale a organismului*, zgomotul de fond, pentru fluxul de prelucrare a antigenului (fig. 21.1), nu este în realitate „zgomot de fond", ci parte integrantă din acest flux.

II. FIZIOPATOLOGIE

Ca orice sistem cibernetic biologic, și sistemul imun poate fi afectat la nivelul unuia sau mai multor segmente ale sale. În plus, folosind informația biostructurală (Teodorescu, 1980; Restian, 1980), sistemul imun este mai vulnerabil decît sistemele care folosesc alt tip de informație (Chiorean, 1983). Iată cîteva motive care explică ușurința cu care apar dereglări ale SI (în comparație cu cele ale SN sau ale altor sisteme cibernetice nebiologice):

— informația antigenică de tip structural (nu energetic, ca în sistemul nervos) poate suferi modificări „nedorite" în cadrul fenomenelor de procesare;

— informația antigenică este identică (self) sau similară (nonself) cu cea a organismului acceptor;

— preluarea informației de tip structural este lentă (în comparație cu cea din sistemul nervos), astfel că diferitele imunogene pot produce leziuni ireversibile înainte ca celelalte sisteme ale organismului să poată interveni în mod protector;

— SI acționează prin cooperarea dintre celule, caracteristică achiziționată în filogenie; fenomenul este eficient, dar greoi, pe parcursul lui putînd apărea numeroase „greșeli", care îl fac vulnerabil din punctul de vedere al stabilității și randamentului.

Trebuie precizat că:

— afectarea uneia dintre verigile SI perturbă funcționalitatea întregului sistem;

— vulnerabilitatea procesării informației antigenice stă la baza tulburărilor condiționate de dezechilibrul rețelei imune. Altfel spus, lanțul cibernetic imun funcționează în consens, tot ceea ce este tulburat într-o etapă se răsfrînge patologic în aval, tulburările sistemului reflectînd tulburările rețelei imune; acestea din urmă se prezintă anatomoclinic diferit în funcție de structura și conexiunile ligandului (Ig, RAg) implicat, adică în funcție de structura idiotipică afectată (vezi p. 213).

— toate tulburările au un numitor comun: afectarea circuitului informațional antigenic autoreglabil, cu manifestări clinice de autoagresiune (autoleziune). Aceasta nu înseamă că dezechilibrul rețelei se reflectă lezional asupra compartimentelor clasice ale SI, ci asupra acelor structuri cu care, în mod normal, ligandul imun se află în contact idiotipic.

* Sistemul nervos elaborează și sintetizează o mulțime de peptide cu rol informațional, care au aceleași caracteristici ca ale altor peptide; de exemplu, se leagă de receptorul specific.

Scanned with OKEN Scanner

— tulburările legate de dezechilibrul unui ligand imun au fost considerate ca tulburări autoimune. Pînă nu de mult, prin tulburări de acest fel se înţelegea reactivitatea celulelor şi a moleculelor SI îndreptată împotriva structurilor proprii (self) (Bach, 1982). Actualmente, conţinutul acestui concept a suferit modificări fundamentate de experienţe, observaţii şi generalizări teoretice:

— SI reacţionează identic faţă de self şi nonself, din momentul în care selful sau nonselful intră în contact cu structura informaţională a sistemului (Pernis, 1979; Avrameas, 1983, 1986);

— în mod normal (nu patologic), liganzii imuni (Ig, RAg) sînt reactivi faţă de structuri antigenice self (tabelul 21.I). Cu alte cuvinte, autoanticorpi există pentru că există autoantigene (Avrameas, 1983); din acelaşi motiv există şi autolimfocite citotoxice (Rosenkrantz, 1985).

Tabelul 21.I

Prezenţa de autoanticorpi la subiecţi normali şi în unele boli „neautoimune"

Normal	aglutinine la rece: antiidiotipice, panaglutinine reactive cu eritrocite tratate cu neuramidază, limfocite şi spermii anticorpi anti: plămîn, elastină, nucleu, Id, mielină
Boli	anticorpi anti (sau la): nucleu, rinichi, cord, ţesut gastric, tireoglobulină, ţesut tumoral, cardiolipin, complement, piele, lipoproteine de suprafaţă şi din ficat, insulină

— structurile antigenice (informaţia) cu care în ontogenie SI a venit în contact se constituie într-o reţea de comunicări intercelulare de tip ligand/receptor sau Id/antiId, care se găsesc într-un echilibru dinamic cu liganzii imuni.

Concluzia: afectarea autoimună ar putea fi privită ca un dezechilibru între factorii imuni şi structurile pe care, în mod normal, ei le leagă. Acest dezechilibru permite ca liganzii imuni să se acumuleze peste un anumit „prag" nociv (lezional). De aici se desprind două idei:

— leziunea apărută în cadrul unei afectări autoimune poate fi considerată urmarea unei tulburări imune evidenţiabilă printr-un anumit tip de efector (vezi *Fiziopatologia subetapei III specifice*, p. 213);

— depăşirea „pragului" cu caracter lezional sugerează că patologia autoimunităţii este de ordin cantitativ (Grabar, 1979). Mai exact, cînd ligandul care există în mod fiziologic depăşeşte un anumit prag, devine patologic (tabelul 21.II); acumularea treptată a ligandului peste limitele fiziologice conduce de la normal la patologic. În acest sens s-a arătat (Talal, 1979a, 1983) că de la recunoaşterea fiziologică a propriilor Id şi antiId (autorecunoaştere) se trece printr-o etapă de dezechilibru potenţial reversibilă (autoimunitate) spre etapa finală ireversibilă de boală autoimună (fig. 21.12).

Desigur că reactivitatea SI, fiind un proces dinamic, iar SI fiind permanent stimulat de Ag este greu de precizat momentul în care reacţia SI faţă de un anumit Ag devine ireversibilă. Înseamnă că delimitarea dintre autoimunitate (dezechilibru potenţial reversibil) şi boală autoimună (dezechilibru ireversibil) este arbitrară şi permite discutarea însăşi a ter-

Tabelul 21.11

Principalii autoanticorpi (implicați clinic în diferite boli — leziuni imune) (modificat după Bach, 1982)

Autoanticorp anti-	Boală
Tireoglobulină	Tiroidită, boală Graves—Basedow
Microsomi tiroidieni	Tiroidită
Receptor pentru TSH	Boală Graves—Basedow
Factor intrinsec	Anemie Biermer
Celulă parietală gastrică	Anemie Biermer
Celulă corticosuprarenală	Boală Addison
Insulă Langherhans	Diabet zaharat
Celulă epidermală	Pemfigus
Membrană bazală cutanată	Boală pemfigoidă
Cristalin	Oftalmie simpatetică
Membrană bazală glomerulară și pulmonară	Sindrom Goodpasture
Eritrocite	Anemie hemolitică
Trombocite	Purpură trombocitopenică
Mușchi (striat, scheletic, cardiac)	Miastenia gravis
Mușchi neted	Febră reumatoidă (reumatism articular acut)
	Hepatită cronică activă, ciroză biliară primitivă
Timus	Miastenia gravis
Limfocite	Numeroase boli „autoimune"
Creier	Scleroză multiplă
Spermie	Sterilitate masculină (unele forme)
Celulă ovariană (steroid secretoare)	Sterilitate feminină (unele forme)
Mitocondrie (ficat)	Ciroză biliară primitivă
Glande salivare și lacrimale	Sindrom Sjögren
Fragmente Fc ale IgG	Artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic
Antigene nucleare	Lupus eritematos, artrită reumatoidă

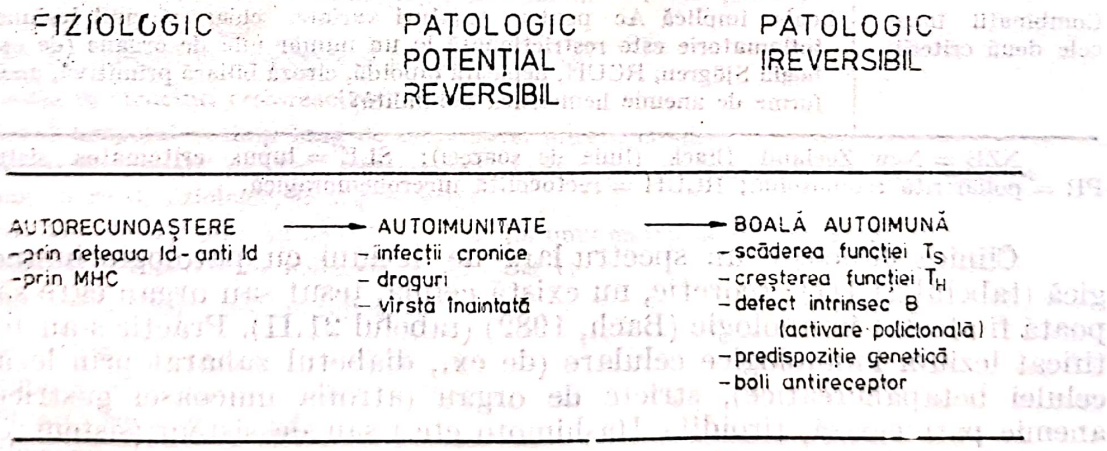


Fig. 21.12. — Mecanismul apariției bolii „autoimune" prin factori imuni cu acțiune antiself.

Se admite că recunoașterea propriilor Id și antiId, ca și a glicoproteinelor codificate în MHC poate duce, prin depășirea unui anumit prag lezional, la acumularea de liganzi imuni, care declanșează leziuni celulare, tisulare și sistemice. Trecerea de la reversibil (autoimunitate) la ireversibil (boală imună) este pur arbitrară. Cu toate acestea, teoria prin care sînt explicate leziunile imune este bazată pe acumularea cantitativă, nu pe apariția (deci calitate nouă) de liganzi cu acțiune împotriva structurilor proprii. Această concepție (Talal, 1978, 1983) pare acum depășită. Prin prisma terminologiei este evident că recunoaștere înseamnă autorecunoaștere, iar autoimunitate înseamnă imunitate, amîndouă fiind procese fiziologice.

minologiei folosită pentru definirea noțiunii de boală autoimună : conform teoriei rețelei, structurile proprii se recunosc între ele în sensul Id—antiId ; este vorba de ceea ce unii denumesc autorecunoaștere. Dar conform aceleiași teorii, nu există diferență între self-recunoaștere și nonself-recunoaștere ; determinanții (epitopii) străini sînt recunoscuți ca idiotipuri proprii („imagine internă"). Există numai procesul de recunoaștere antigenică (self sau nonself), care reprezintă prima etapă a reactivității imune și care declanșează întregul lanț informațional antigenic. Dacă punem semnul egalului între recunoaștere și autorecunoaștere, atunci trebuie să admitem egalitatea între imunitate și autoimunitate ca proces fiziologic. De aici concluzia : ceea ce se consideră *boală autoimună* este în realitate *boală imună*, iar *boala imună* este în realitate *boala rețelei imune*. Deci, nu există boli ale toleranței imune (SI este netolerant) ; noțiunea de boli imune care includea pînă acum atît boli ale selfului, cît și pe cele ale nonselfului*, actualmente ar trebui reconsiderată.

Tabelul 21.III

Spectrul și criterii anatomoclinice ale bolilor imune

	Caracteristici
Organ specific:	Ac uzual specific pentru unul sau mai mulți Ag dintr-un organ
	Ag uzual segregați
	Leziunile pot fi provocate experimental prin injectare de Ag în adjuvant incomplet Freund, de ex., encefalomielită, tiroidită, orhită, epididimită, glomerulonefrită, nefroze
Sistemice:	Există Ac pt. variate Ag din țesuturi și organe, Ag pot reacționa cu Ac obținuți din specii diferite
	Ag nu sînt segregați; în condiții normale SI este tolerant față de ele
	Boala apare spontan la animalele cu genotip adecvat (șoareci NZB) (de ex., SLE, PR, unele forme de anemie hemolitică dobîndită).
Combinații între cele două criterii:	boala implică Ac pentru țesuturi variate, chiar și cînd leziunea inflamatorie este restricționată la un număr mic de organe (de ex., boala Sjögren, RCUH, hepatită lupoidă, ciroză biliară primitivă, unele forme de anemie hemolitică dobîndită)

NZB = New Zeeland Black (linie de șoareci); SLE = lupus eritematos sistemic; PR = poliartrită reumatoidă; RCUH = rectocolită ulcerohemoragică.

Clinica cunoaște un spectru larg de leziuni cu patologie imunologică (tabelul 21.III) ; teoretic, nu există celulă, țesut sau organ care să nu poată fi afectat imunologic (Bach, 1982) (tabelul 21.II). Practic s-au identificat leziuni imunologice celulare (de ex., diabetul zaharat prin lezarea celulei betapancreatice), stricte de organ (atrofia mucoasei gastrice — anemie pernicioasă, tiroidita Hashimoto etc.) sau de sistem (sistem conjunctiv lax, colagenoză). Spectrul mai larg sau mai îngust în afectările imune s-ar putea datora unor autoanticorpi direcționați împotriva unui același determinant antigenic prezent pe un număr variat de celule (Haspel, 1983). Explicația unui asemenea larg evantai de alterări imunologice (unele strict specifice, altele aparent nespecifice) pare să rezide și în marele

* Reamintim că nu trebuie confundat mecanismul lezional cu boala imună; tulburările lezionale nu caracterizează numai Ag nonself, ci și pe cele self, astfel că termenul de hipersensibilitate, folosit mai mult pentru a defini patologia față de Ag nonself, este la fel de valabil și pentru a defini reactivitatea neadecvată față de Ag self (sensibilitatea caracterizează reactivitatea normală, în timp ce hipersensibilitatea caracterizează reactivitatea anormală).

Scanned with OKEN Scanner

număr de specificități idiotipice* (numai în organismul uman există 10^8—10^{12} clone de Ig) și în și mai marele și necunoscutul număr de comunicări intercelulare Id/antiId din structura rețelei imune.

În continuare, pentru claritate, vom descrie: mecanismele unor boli imune și unele situații clinice de boli cu patogenie imună, ca și perspectivele diagnostice și terapeutice ale reacțiilor Id—antiId.

A. MECANISMELE UNOR BOLI IMUNE

Bolile imune sînt datorate unei tulburări provocate de acțiunea unui Ag self sau nonself. Mai exact, se poate presupune că dacă rețeaua este în echilibru, acesta nu poate fi modificat decît de acțiunea unui Ag din afara rețelei, care face ca echilibrul dintre Id și antiId să fie modificat; modificarea generează reacții cu liganzi antiantigene (Ig, RAg), care nu pot fi controlate eficient de cele două mari mecanisme reglatorii: clonele în balanță și efectorii de comunicare dintre clone, reprezentați de idiotipurile rețelei.

Tulburările pot afecta una sau mai multe din etapele sau subetapele de desfășurare a funcționalității SI (tabelul 21.IV); indiferent însă, de etapă sau subetapă, afectarea produce dezechilibrul întregului sistem (fig. 21.1).

Tabelul 21.IV

Cauze ale bolilor imune

A. Tulburări ale funcției de procesare și prezentare a Ag:
   a. Prezența de structuri crossreactive nonself
   b. Factorul temporal — timp lung de prezentare, infecții cronice
   c. Prezentarea normală de Ag „sechestrate" — acest tip de afecțiune este de fapt un răspuns normal, fiziologic, la Ag nonself!
   d. Modificarea Ag self prin Ag nonself → achiziția unui epitop de tip purtător
   e. Exprimarea neadecvată de molecule MHC, clasa II

B. Modificări ale factorului central, integrativ:
   a. Tulburarea celulei T_S
   b. Tulburarea celulei T_H
   c. Modificarea circuitului T_H/T_S
   d. Tulburarea celulei T_{CS}

C. Tulburări ale factorilor efectori:
   a. Modificări la nivelul limfocitelor B:
   — supraactivare la Ag self
   — activare policlonală
   b. Modificări la nivelul celulelor T

---

* Este una din explicațiile care fundamentează științific aforismul „nu există boli, există bolnavi".

1. AFECTAREA ETAPEI I

Parte din mecanismele fiziologice ale etapei I care includ Ag, procesarea și prezentarea lui au fost descrise la p. 124. Aici vom descrie unele tulburări ale rețelei imune, adică dezechilibrul ei provocat de Ag, de apariția lui neadecvată în mediul intern și de prezentarea lui neobișnuită. De altfel, mecanismele care stau la baza tulburărilor acestei etape au fost primele, cele mai frecvent studiate și cele mai evidente cauze de tulburare a funcționalității rețelei imune; ele pot fi grupate în cinci categorii:

a. Modificări legate de reactivitatea încrucișată și neechilibrată față de anumite antigene nonself

Aceste modificări s-au dovedit experimental, parțial și clinic; sînt patru mecanisme prin care structurile crossreactive cu Ag self și cu idiotipuri produc modificări prin prezentarea structurilor crossreactive către compartimentele integrative și efectorii ale SI. În acest domeniu au fost evidențiate diverse reacții încrucișate (fig. 21.13).

• *Încrucișarea de tip antigen extern cu antigen propriu* este clasică (fig.21.13, punctul 1). Amintim că Ag crossreactive sînt structuri exogene, heterologe, cu proprietăți imunogene, care posedă epitopi cu specificitate similară unor grupări chimice proprii. De fapt, toate Ag externe sînt înregistrate în structurile idiotipice ale organismului (răspunsul la ele este o funcție intrinsecă a SI).

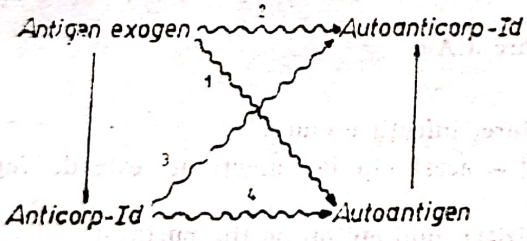


Fig. 21.13. — Reacții încrucișate (cross-reactivitate) generatoare de dezechilibru în rețeaua imună de idiotipuri și antiidiotipuri. **1.** Încrucișare (legare și stimulare) între Ag exogen și Ag self. **2.** Încrucișare între Ag exogen și un autoanticorp Id (în schema clasică de fapt antiId). **3.** Încrucișare între anticorpul Id (declanșat de Ag nonself) și autoanticorpul Id. **4.** Încrucișare între anticorpul Id și Ag self.

Pot da reacții imunologice încrucișate:

— proteine și polizaharide înrudite din punct de vedere chimic;

— Ag complete rezultate din cuplarea moleculelor mici cu macromolecule neînrudite chimic;

— fenilureidoproteinele (derivate ale ureei) rezultate prin tratarea cu fenilizocianat în soluție alcalină a unor proteine cu structuri chimice foarte diferite;

— unele macromolecule (enzime și hormoni) provenind de la specii diferite, dar avînd grupări funcționale identice, deci structuri chimice similare;

— azoproteinele rezultate din diazotarea proteinelor de origini diferite (globuline din serul de cal și globuline din oul de găină).

În patologia umană, cele mai cunoscute leziuni imune prin Ag crossreactante au fost observate în următoarele situații :

1. *În cancerul de stomac și une e tumori ovariene*; celule neoplazice conținînd Ag asemănătoare cu unele Ag de grup sanguin stimulează, prin reacții încrucișate, elaborarea de Ac hemolitici.

2. *După vaccinarea antirabică* apare, uneori, o reacție autoimună provocată de țesutul cerebral heterolog din care este preparat vaccinul; ultimul posedă Ag (proteină bazică ce intră în structura mielinei cu g.m. de 12 500 — 37 000 daltoni) asemănătoare cu cele pe care le posedă țesutul cerebral uman. Ele provoacă, prin reacții încrucișate, leziuni imune similare cu cele produse de omogenatele de țesut cerebral de maimuță, care, injectate la cobai, produc encefalită imună.

3. *Cardita reumatismală poststreptococică* se caracterizează prin leziuni de degenerescență fibrinoidă (cu afectarea preferențială a endocardului și valvelor) și prin noduli reumatismali în miocard. Aceste leziuni de pancardită constituie tipul de imunopatie cardiacă cu Ag cunoscut (streptococ hemolitic din grupul A). Mai exact, Ag este reprezentat de proteina antigenică specifică din peretele streptococului, asemănătoare cu o fracțiune proteică din structura miofibrilelor. El stimulează producerea de anticorpi antiproteină M considerați, prin reacții încrucișate, specifici pentru fracțiunea proteică din structura miofibrilelor, respectiv pentru boala activă. Aceștia determină, pe de o parte, formarea de complexe imune și, pe de altă parte, reacții încrucișate cu fibra miocardică.

De reținut că :

— leziunile endocardovalvulare cu predominanța degenerescenței fibrinoide par a fi determinate de depunerea de complexe imune; leziunile de degenerescență miocardică par a fi produse mai ales de Ac crossreactanți;

— literatura de specialitate menționează și Ac antimiocard, care ar reacționa cu structurile sarcolemice sau subsarcolemice ale miocardului. Ei se găsesc în serul bolnavilor suferinzi de reumatism (poli)articular acut sau sub formă de depozite la nivelul sarcolemei și subsarcolemal în mușchii auriculari și, sporadic, în artere, arteriole și vene. Ac antimiocard se decelează la peste 60% din bolnavii suferind de cardite reumatismale acute.

4. *Colita ulceroasă* este o boală ulceroasă a colonului (rectocolită ulcerohemoragică) caracterizată prin existența de limfocite cu activitate citotoxică față de celulele epiteliale ale colonului. În această boală există reacții încrucișate între Ag de *E. coli O 14* și celulele epiteliale colonice.

5. *În boala Chagas*, în care există insuficiență cardiacă, există și Ag crossreactive cu Ag de *Trypanosoma cruzi*.

6. Un exemplu devenit clasic este cel al încrucișării dintre Ag HLA-B 27 cu unele linii de *Klebsiella*, asemănare implicată în patogenia *spondilitei anchilozante* (Cooke, 1984).

7. Alt exemplu relativ recent (Burman, 1985) este *boala Graves-Basedow* în care Ac care se leagă de receptorul TSH al tireocitului se leagă, în aceeași măsură, și de o structură a *Yersiniei enterocolitica;* Ac anti*Yersinia enterocolitica*, apăruți după infecția cu acest „germene de frigider", sînt implicați în patogenia bolii Graves-Basedow.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile care *implică crossreactivitatea dintre idiotipuri şi antiidiotipuri* sînt mai interesante, dar mai puţin cunoscute :

• dacă un *Id*, adică un ligand (receptor — Ig de pe celule B sau RAg de pe suprafaţa celulei T) *este crossreactiv cu un alt Id* (respectiv cu un antiId) legat de un agent nonself (de exemplu, epitopul de pe suprafaţa unui microb) atunci infectarea cu microbul respectiv poate conduce la activarea celulei T sau B, prin activare de tip antiId—Id (vezi şi fig. 21.10). Explicaţia : microbul (Ag) generează atît Id, cît şi antiId, conform cu reacţiile caracteristice din reţeaua imună (Geha, 1981 ; Urbain, 1982 ; Horng, 1983) (fig. 21.13, punctul 3). De exemplu :

— crossreactivitatea dintre idiotipurile şi anticorpii anti*Klebsiella* (de pe Ag polizaharid K 30) şi autoanticorpii antiDNA.

— faptul că fenomenele lezionale pot fi declanşate pe calea Id—antiId este susţinută de studii care arată că în LES autoanticorpi anti-DNA (Id) coexistă cu anticorpi antiId, adică cu anticorpi anti-anticorpi anti-DNA şi că modularea dintre ei contribuie la expresia clinică a bolii (Zouali, 1983). S-a observat că scăderea în exprimarea antiDNA (Id) are loc concomitent cu creşterea anti-antiDNA (antiId). De remarcat că între Ig există relaţii de tip stimulator şi inhibitor pentru realizarea adecvată a reţelei (vezi şi p. 273).

• *Crossreactivitate poate să existe între Id de pe un Ac generat împotriva unui Ag extern* (fig. 21.13, punctul 4) *şi un autoantigen* (*Ag self*). Acest tip de crossreactivitate pare să explice multe din modalităţile de instalare a unor forme de leziuni antihormonale şi antireceptor hormonal (fig. 21.14). Acest mecanism implică, pe lîngă încrucişare Ag exogen idiotip — Ag self, şi modificări membranare de tip „purtător" la nivelul unor membrane ce conţin structuri de tip receptorial sau hormonal. Este posibil ca fenomenul să fie generalizat la nivelul oricărui tip de moleculă membranară (fig. 21.14), (Geha, 1985).

• O altă situaţie posibilă este aceea în care *un Ag nonself poate activa clone de idiotipuri şi de antiidiotipuri* ; ultimele sînt crossreactive cu Ag self, ducînd la perturbarea echilibrului Id — antiId — autoantigen (fig. 21.13, punctul 2). De exemplu, crossreactivitatea dintre peptidoglicani de *Streptoccocus pyogenes* şi un idiotip (de fapt antiId) de pe un factor reumatoid (Cooke, 1984 ; Roitt ; 1984).

b. Modificări legate de durata de acţiune neadecvată a antigenului

Un astfel de mecanism de producere a tulburărilor imune este prezent în unele infecţii cronice. El constă în durata crescută de acţiune a Ag, respectiv în continua lui prezentare, de către APC, celulelor compartimentului integrativ al reactivităţii imune. Pe această cale se pot produce, în cantităţi neadecvate, Ac antistructuri proprii, dezechilibrul reţelei şi, în continuare, leziuni tisulare (vezi tabelele 21.V, VI).

Acest mecanism se intrică adesea cu cel de la punctul a, adică cu cel care are la bază crossreactivitatea. Explicaţia : practic nu există structură nonself care să nu fie reprezentată în self, deci nu există structură nonself care să nu aibă posibilitatea unei reacţii încrucişate. În aceste

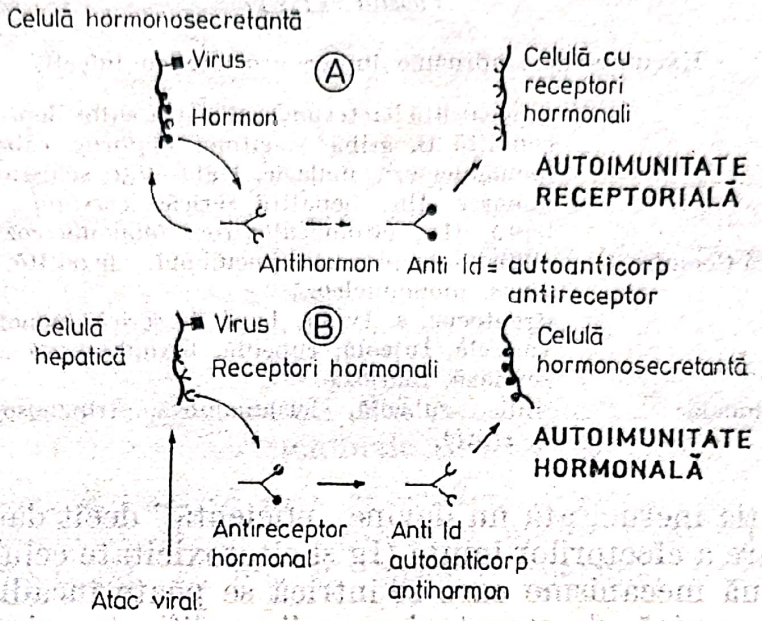


Fig. 21.14. — Mecanisme de achiziție a unui nou carrier ce duc la leziuni de tip autoimunitate receptorială hormonală **(A)** și autoimunitate hormonală **(B)**. Modificarea idiotipică a unei celule, de exemplu celula ce secretă un hormon, prin modificarea membranei, indusă de un virus, va determina apariția, peste nivelul de echilibru, a unor anticorpi antihormon, dependenți de linia T activată prin *carrier*-ul achiziționat (vezi și p. 292). Aceasta determină apariția unui antiId, cu acțiune antireceptorială (este idiotipic cu anticorpul antihormon) ce va determina lipsa sau blocarea receptorului specific hormonului secretat de celula de care s-a lipit virusul. Apare astfel *autoimunitatea receptorială hormonală*. Un fenomen asemănător, dar care explică apariția „autoimunității" hormonale este atașarea virusului de o celulă ce posedă un receptor hormonal; se declanșează reacții de reechilibrare cu formare de Id, adică anticorpi antireceptor, apoi de antiId, adică anticorpi antihormon, care pot distruge celula ce secretă în mod normal acel hormon.

Tabelul 21.V

Agenți infecțioși suspectați a induce boli imune

Boala imună	Agentul
Poliartrită reumatoidă	Virus Epstein—Barr
Diabet zaharat insulinodependent	Virus Coxsackie B
Scleroză multiplă	Virus rujeolos defectiv
Encefalomielită sclerozantă progresivă	Virus RNA tip C
Lupus eritematos sistemic	Virus RNA tip A?
Anemie pernicioasă	
Boala Sjögren	
Reumatism articular acut	Streptococ A
Spondilită anchilozantă	Neisseria (?)
Boala Reiter	Shigella
Rectocolita ulcerohemoragică	Virus rheo
Boala Crohn	
Anemia hemolitică mediată prin Ig la cal	Micoplasma pneumoniae
Sindrom Guillan—Barré—Strohl	Virus gripal, citomegalo, varicelozoster, rujeolos, oreon, rubeolos, vaccinal

Tabelul 21.VI

Exemple de sindroame imune asociate cu infecţii

FR+ :	endocardită bacteriană subacută, sifilis, lepră lepromatoasă, tbc, hepatită B, gripă A, citomegalovirus, rubeolă, herpes zoster, mononucleoză, malarie, Kala-Azar, schistozomiază
Artrită:	gonoree, tbc, hepatită serică, *Yersinia*
Ac antinucleari:	lepră, tbc, citomegalovirus, mononucleoză, *Brucella abortus*
Anemie hemolitică Coombs + :	sifilis, micoplasma, pneumonie, hepatită, gripă, citomegalovirus, mononucleoză
Nefrită cu CI:	streptococ, s. typhi, hepatită serică, mononucleoză, Coxsackie, varicelă, rujeolă, rubeolă, toxoplasmoză congenitală, schistozomiază, filarioză
Gamapatie policlonală:	sifilis, rubeolă, leishmanioză, tripanosomiază *(T. brucei, T. cruzi)*.

condiţii, reacţia încrucişată nu devine „eficientă" decît dacă există o continuă stimulare a efectorilor imuni (Ig şi citotoxicitate celulară). Adăugăm că în cele două mecanisme care se intrică se poate încadra şi eliberarea permanentă, cronică, de structuri proprii modificate prin diferite leziuni tisulare, aşa cum se întîmplă frecvent în LES, unde nucleoproteinele (structuri proprii modificate?) realizează un proces de autoîntreţinere a stimulării SI.

c. Expunerea către sistemul imun a unor antigene „sechestrate" *

În cursul dezvoltării ontogenetice, sistemul imun nu a intrat în relaţie cu aceste structuri. Ar fi vorba de Ag care, din cauza unor bariere morfofuncţionale, nu participă în reacţiile ce au loc în cadrul reţelei imune. De fapt, din punct de vedere imunologic aceste Ag nu pot fi considerate self; teoretic, ele pot fi considerate nonself. Aici trebuie precizat, pe de o parte, că SI nu recunoaşte Ag nonself de cele self şi, pe de altă parte, că Ag sechestrate se găsesc înscrise în selful reţelei imune, dar fiind în afara ei vor perturba cantitativ echilibrul reţelei, aşa cum echilibrul este tulburat de către Ag nonself. Unele Ag de acest fel se găsesc în mod fiziologic în sînge. Dacă sînt într-adevăr sechestrate, numai ruperea barierei care le ţine sechestrate le permite să invadeze mediul intern şi să declanşeze eliberarea de factori imuni împotriva lor.

Exemple de agresiuni imune produse de autoantigenele zise sechestrate :

1. *Oftalmiile imune* sînt caracterizate prin afectarea inflamatoare a tractului uveal constituit din coroidă (componenta posterioară), procese ciliale şi iris (componenta anterioară) afectate concomitent cu umoarea apoasă. Aici intră : iridociclita, coroidita şi *endophtalmitis phacoanaphylactica* (alterări ale cristalinului). Ultima afecţiune este consecinţa răspunsului

---

* Nu toate Ag considerate „sechestrate" sînt în realitate sechestrate. De exemplu, s-a demonstrat că concentraţia normală a tireoglobulinei în sînge este de 10—100 ng/ml (Roitt, 1984). De asemenea, DNA poate uşor intra în raza funcţională a unui limfocit (mai ales dacă acesta din urmă are şi capacitatea de a pătrunde în celulă, în unele celule „nurse" din timus).

imun declanşat de „autoantigenele naturale" eliberate din cristalinul propriu ; eliberarea se produce în cursul intervenţiilor chirurgicale, în urma traumatismelor care rup capsula cristalinului sau prin boli ale cristaloidei, care alterează permeabilitatea capsulei. Aceste împrejurări creează condiţii care permit proteinelor cristalinului (autoantigene naturale*) să pătrundă în circulaţie sau în camera anterioară ; de aici, ele declanşează un răspuns imun cu specificitate de organ (cristalinul). Boala imună care apare este restrînsă, de obicei, la polul anterior al globului ocular, dar poate interesa şi uveea posterioară.

Patogenia afecţiunilor oculare („autoimune") are la bază : pe de o parte, dispoziţia anatomică specială şi structura antigenică particulară a membranelor oculare, iar, pe de altă parte, posibilitatea genezei locale de anticorpi în structurile mezenchimale ale globului ocular.

2. *Sterilitatea masculină prin spermoliză.* Spermostaza creează posibilitatea genezei locale de Ac în structurile mezenchimale ale epididimului, care, reacţionînd cu un Ag specific spermic, produc sterilitate (Allison, 1977).

De reţinut că, spre deosebire de eliberarea accidentală a constituenţilor cristalinului sau testiculului, eliberarea traumatică sau lezională a constituenţilor altor organe nu stimulează formarea de Ac specifici şi deci nu produc leziuni imune. Astfel, leziunile hepatice caracteristice cirozei alcoolice nu se însoţesc de sinteza de autoanticorpi antimitocondriali şi, în general, injectarea extractelor nemodificate din ţesuturile implicate în bolile autoimune specifice de organ nu stimulează formarea de autoanticorpi.

3. Un exemplu de teritoriu imunologic izolat îl reprezintă *învelişul fetoplacentar*, care în cursul sarcinii se interpune între mamă şi făt ; ţesuturile fătului poartă un număr foarte mare de Ag străine mamei, care provin de la tată. Teoretic, sistemul imun matern ar trebui să elaboreze răspunsuri imune care să distrugă embrionul. În realitate, mama găzduieşte temporar un complex de celule străine care, în plus, este extrem de intens irigat cu substanţe nutritive de origine maternă. Este vorba de o alogrefă temporară ; mecanismul „toleranţei imunologice" faţă de această alogrefă este imprecis stabilit. Se crede că, cel puţin în parte, ţesuturile embrionare sînt parţial izolate de SI al mamei datorită particularităţilor morfofiziologice ale zonelor de contact dintre circulaţia maternă şi cea fetală. Alterarea acestor zone şi pătrunderea consecutivă în circuitul matern a unor cantităţi mari de Ag fetale declanşează răspunsuri imune antiţesuturi fetale, care produc leziuni mai mult sau mai puţin grave, sau citolitice de tip citotoxic ale ţesuturilor fetale, denumite *anasarcă fetoplacentară*.

Mecanismul prin care se produce protecţia imună a fătului are la bază tot relaţia Id — antiId, din moment ce autoantiId induşi de sarcină blochează *in vitro* reacţiile serului mamei împotriva Ag HLA ale fătului provenite de la tată (Geha, 1985).

---

* Nu se ştie dacă în mod normal în sînge există liganzi imuni (Ig) antispermie sau anticristalin.

Scanned with OKEN Scanner

d. Achiziția unui epitop de tip „purtător"

S-a considerat că modificarea structurilor proprii conduce la apariția de boli imune și că nu este necesar ca autoantigenele Ag self să fie anormale (Steinberg, 1984), dar este necesar ca ele să posede un element în plus (sau în minus?) care să determine activarea neadecvată a funcționalității SI. Acest element în plus se realizează prin achiziția unui epitop de tip purtător (la care este reactiv sistemul T_H; sistemul celular B recunoaște mai ales epitopul de tip haptenă—vezi și p. 133). Achiziția unui astfel de purtător modifică activitatea rețelei imune, activînd specific celulele T_H, care, prin legături specifice Id/antiId cu o clonă celulară B, va stimula formarea de liganzi de tip antihaptenic (tabelul 21.VII, fig. 20.15). Este un fenomen biologic care se poate intrica cu cel discutat la punctele a și b (fig. 21.13).

Tabelul 21.VII

Mecanisme de ocolire *(by pass)* în activarea limfocitelor T și B

Mecanism	Mod de acțiune
Droguri	produc determinant pentru celule helper T: alfa-metil-dopa (anti-e sau Rh), procainamidă, hidrolizină (antinuclear), hidantoină (anti-MHC), nitrofurantoin
Autoantigene parțial degradate	prezentare de epitopi față de care nu există toleranță (tireoglobulină?, colagen, Ig?)
Infecții bacteriene	activare policlonală B/T, au efect adjuvant (lipopolizaharide, PPD, *B. pertussis*), prezentare de crossreactivi (polizaharide ale *E. coli* (asemănători cu MB și streptococ beta-hemolitic- grupa A (asemănător cu mușchiul B) cardiac)
Infecții virale	Ag virali formează complexe cu MHC ale self, stimulare policlonală (de ex., EBV)
Reacție grefă *vs* gazdă	celulele T donatoare pot stimula proliferarea celulelor B ale gazdei (efect alogenic)
Ac cu specificități multiple	(de ex., factor reumatoid?)

Rh = sistem de grupe sanguine; MHC = sistemul major de histocompatibilitate; PPD = = derivat proteic purificat al tuberculinei; MB = membrană bazală; EBV = virus Epstein—Barr (al mononucleozei infecțioase).

Achiziționarea unui nou epitop se poate face pe mai multe căi:

— modificarea intrinsecă a Ag self (fenomen puțin probabil și negat de mulți specialiști);

— Ag nonself care modifică structuri proprii; reacția este de tip crossreactivă (fig. 21.16, punctul 3);

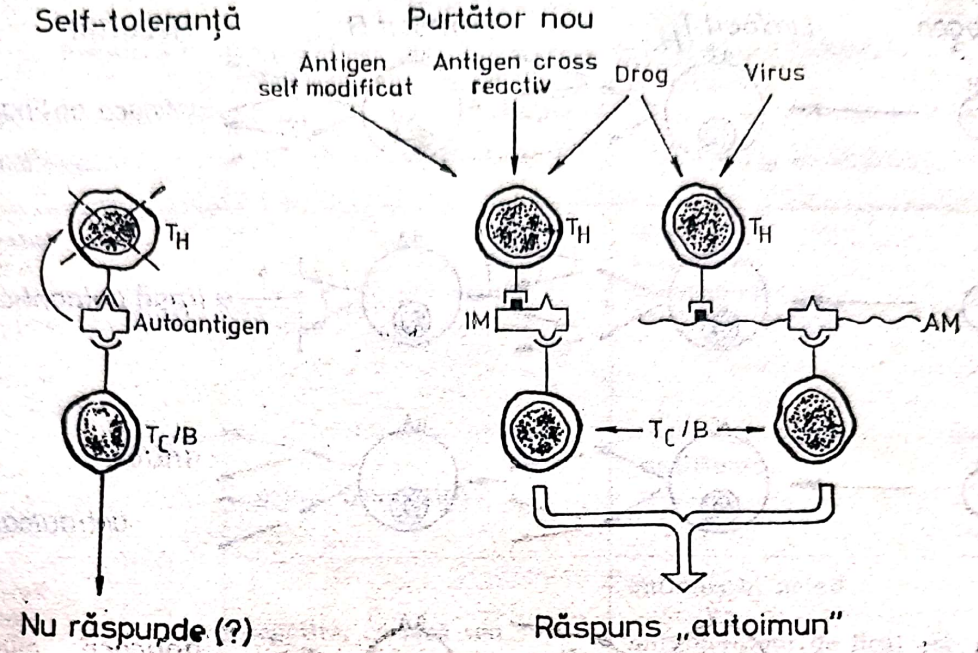


Fig.21.15. — Schema achiziției unui nou *carrier* și *bypass*-ului unei celule T în mecanismul generării de răspunsuri imune de tip autoimun. Toleranța la self poate fi tulburată prin interferența autoantigenului (ce activează sistemele Id — antiId și T) prin mecanisme încă incomplet elucidate : prin modificarea anormală a Ag self ; prin reacția încrucișată a unui Ag nonself cu Ag self sau, mai exact, cu structuri care controlează Ag self și nu pot discrimina crossreacția ; prin droguri și virusuri, care modifică Ag self. Toate aceste mecanisme aduc nou în structura Ag self un anumit *carrier* ce face să se producă un *bypass* în activarea limfocitului T_H (care altfel ar fi inhibat de limfocitul T_S). T_H = limfocit helper ; T_C = limfocit citotoxic ; B = limfocit producător de Ig ; IM = modificare intramoleculară ; AM = modificare asociată membranei plasmatice a unei celule, ? = toleranța la self pare a nu fi rezultatul lipsei de activitate a celulelor efectoare, a activării acestora prin T_H, deși fenotipic nu există leziuni cu patogenie imună în organism și nici nu se evidențiază efectori imuni contra Ag self. Pentru un echilibru adecvat, în cadrul rețelei imune este necesară prezența tuturor efectorilor, deci a tuturor receptorilor pentru antigen ai unui organism, pentru a forma relațiile operaționale de tip Id — antiId.

— unele droguri, care, fixîndu-se pe anumite structuri proprii, le conferă un nou epitop (tabelul 21.VIII și 21.IX, fig. 21.16, punctul 5) ;

— virusuri (fig. 21.16, punctul 4).

— „by-pass"-ul limfocitului T_H, deja descris, se poate produce și prin alte mecanisme, care presupun activare „nespecifică" prin administrare de adjuvanți sau celule alogene (fig. 21.16, punctul 6).

Se pare că cele mai multe afecțiuni imune se încadrează în amintitele categorii de mecanisme patogenice. Dar, și apariția unor astfel de boli necesită asocierea și a altor mecanisme patogenice (de ex., expunere timp îndelungat la acțiunea noului epitop, o anumită crossreactivitate sau ambele).

Scanned with OKEN Scanner

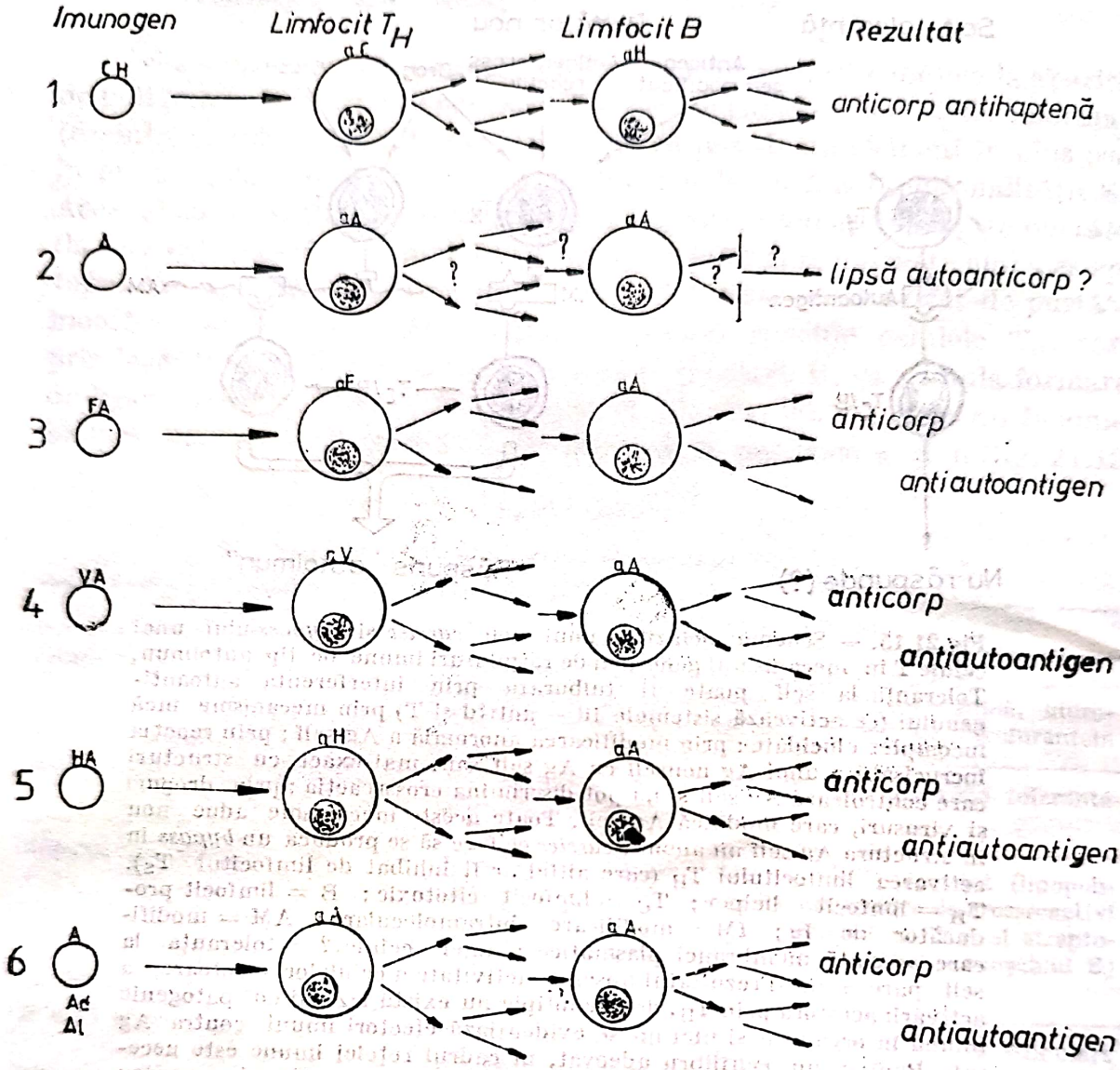


Fig. 21.16. — Mecanisme de *bypass* al limfocitului T pentru explicarea formării (în diferite modele experimentale) a anticorpilor orientați spre autoantigene (după Allison, 1977).

1. Imunogenul, format dintr-un complex nonself *carrier* (C) — haptenă (H), selectează din masa de limfocite T acel limfocit ce posedă receptori anti*carrier* (aC), care va fi activat, iar din masa de limfocite B pe acela care posedă receptori antihaptenă (aH). Din cooperarea dintre cele două limfocite are loc formarea de anticorpi orientați față de haptenă. Aceasta pare a fi cea mai frecventă situație în cadrul unui răspuns normal.

2. Pînă în momentul recunoașterii depline a valabilității teoriei rețelei imune se credea că prezentarea de Ag self (autoantigene) (A) către celulele T cu receptori antiautoantigen (AA) nu este urmată de activarea în aceeași măsură a limfocitelor B (cu același tip de receptor), fenomen ce ar fi explicat toleranța față de self ; actualmente, această teorie este infirmată pentru că s-a demonstrat că există în mod fiziologic anticorpi orientați față de autoantigene.

Primele două mecanisme prezentate explică de ce nu există anticorpi antiself. Următoarele mecanisme (dovedite experimental) caută să explice prezența de anticorpi orientați către self. Toate recunosc activarea neadecvată a limfocitului T, în sensul că acesta activează, la rîndul lui, limfocite B cu receptor antiself (aA).

3. Un Ag străin crossreactiv (FA) activează specific limfocitul T cu receptori antinonself (aF) al cărui efect helper se va manifesta la nivelul limfocitului B cu receptor aA, determinînd apariția de anticorpi antiautoantigen.

Tabelul 21.VIII

Principalele medicamente care pot induce fenomene „autoimune" și liganzi imuni cu acțiune aparent antiself

Medicament	Acțiune iatrogenă	Tip de anticorp
Procainamidă Hidralazină D-penicilamină Antiepileptice Izoniazidă Beta-blocante Clorpromazină	lupus	celule LE antinucleu antihistone antiDNA, RNA
Metil-dopa Levo-dopa Acid-mefenamic	anemie hemolitică	antiRhesus
Oxifenisatină Clometacină Acid tienilic Iproniazidă	hepatită, cronică sau acută	antimușchi neted antimicrosom de ficat și rinichi antimitocondrial
D-penicilamină Trimedadonă	miastenie	antimușchi striat antireceptor pt. acetilcolină
Venocuran D-penicilamină Metimazol Fenitoină Diverse	pseudolupus pemfigus hipoglicemie proliferare limfoidă aplazie medulară sindrom hemoragic	antimitocondrial antisubstanță intercelulară antiinsulină antiHLA? anticelule-susă? anticoagulant circulant

←

4. Un virus cuplat cu un Ag (VA) va induce un răspuns helper antivirus (aV), dar care prin efectul de inducție asupra limfocitului B va determina un efect antiautoantigen.

În aceste două exemple se observă cum rolul de *carrier* a fost preluat de către un Ag nonself crossreactiv și de un virus, în timp ce rolul de haptenă a fost preluat de către Ag self.

5. O haptenă cuplată cu un Ag nonself poate produce efecte asemănătoare ; activarea limfocitului T antihaptenă (aH) și a limfocitului B antiself ; în acest caz, haptena a devenit *carrier*.

6. Un Ag self (A) se poate cupla cu un adjuvant (Ad) sau cu celule alogenice (Al) și va induce, la nivelul limfocitului T, o activare „nespecifică" (nelegată de Ag ?) la nivelul clonelor cu receptor pentru Ag self (aA) și același efect („nespecific") asupra limfocitelor B ; efectul final este obținerea de Ag antiautoantigen. Această aparentă stimulare „nespecifică" sugerează însă că activitatea antiself există în mod fiziologic la un anumit nivel și că activarea neadecvată permite creșterea nivelurilor de complexe antigen self—anticorpi antiself, care se pot evidenția lezional ; prin stimularea „nespecifică" ar putea să se producă declanșarea reacțiilor de adaptare „în cascadă" a idiotipurilor, care să ducă la activarea policlonală respectivă (Lambert, 1982 ; Shenk, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21.IX

Principalele manifestări clinice ale imunopatiilor medicamentoase

Localizare	Manifestări clinice	Medicamente responsabile
Piele	rash, urticarie, eczemă, purpură, eritem polimorf, fotosensibilizare, s. Stevens-Johnson, s. Lyell etc.	Antibiotice Sulfamide Aspirină
Sînge	hemoliză	Metildopa Penicilină PAS
	leucopenie	Sulfamide Tolbutamid Cloramfenicol
Ficat	hepatită cilolitică	Halotan Sulfamide PAS Izonazidă
	hepatită coaostatică	Clorpromazină Metiltestosteron Tiouracil
Rinichi	nefrită interstiţială acută	Antibiotice
	nefrită interstiţială cronică	Fenacetină
Plămîn	astm	Penicilină Aspirină Enzime
	pneumopatii interstiţiale	Nitrofuran Amiodaron Sulfamide Metotrexat
Sistemică	şoc anafilactic	Penicilină Vitamina B Anestezice locale
	boala serului vascularite	Antibiotice Sulfamide Hidantoină
	sindrom lupic	Hidralazină Procaină, INH
	febră	Chinidină Tiouracil Sulfamide Antibiotice

e. Expunerea neadecvată a glicoproteinelor codificate în MHC

Informația antigenică poate fi folosită corect de SI (de către celulele T_H în special) dacă este prezentată în contextul unor glicoproteine MHC de clasa II (vezi p. 130). Dacă este procesat și prezentat în lipsa acestora, Ag, chiar self, nu va mai activa clona celulară T (Rammensee, 1984; Matzinger, 1984).

Există situații în care moleculele de MHC sînt funcțional inactive datorită: neexprimării moleculelor sau legării în ser a idiotipurilor corespunzătoare. În acest sens s-au evidențiat chiar și IgM care posedă structura idiotipică a MHC (Holmberg, 1984), iar Id se găsesc în relație cu antiId (în ultima împrejurare astfel de Id sînt crescute la nou-născuți și scăzute la adulți).

Dacă situațiile amintite (care există în mod fiziologic) sînt tulburate, adică dacă are loc o depresie genică cu (re-)exprimarea MHC, atunci devine posibil ca funcția unei clone T_H față de anumite Ag prezentate în contextul respectivelor proteine MHC să fie reactivate. Un astfel de defect ar putea fi reprezentat de persistența exprimării Ag HLA la nivelul unor celule tiroidiene și pancreatice (Londei, 1984), care au și capacitatea de prezentare a determinanților MHC II; este posibil ca reexprimarea glicoproteinelor de clasa II să includă chiar segmente din alte structuri membranare, ca, de exemplu, receptori pentru TSH. Aceste modificări generează reacții neadecvate față de recept rii în cauză, cu producerea, peste o anumită limită lezională, de tulburări clinice ca cele prezentate la p. 236, 316 (Gossage, 1985; Burman, 1985).

În plus, exprimarea glicoproteinelor D/DR la nivel tireocitar poate fi stimulată de lectine de tipul fitohemaglutininei (PHA), concanavalinei A (Con A), pokeweed mitogen (PWM) (Pujol-Borrell, 1983); la nivelul tiroidei, fenomenul nu este urmat de proliferare (așa cum se întîmplă la nivelul limfocitelor în procesul de transformare blastică prin lectine).

Pot exista defecte imune în relație nu numai cu antigenele MHC de clasa II, ci și cu cele de clasa I. Implicarea în apariția bolilor imune, prin exprimarea neadecvată a glicoproteinelor codificate în MHC, a fost sugerată de studiul HLA în diferite boli care se însoțesc de manifestări imune; parte din aceste boli prezintă o mare agregare a unui anumit tip de HLA (tabelul 21.X).

Tabelul 21.X

Asocierea între boli cu patogenie imună și HLA

Boala	HLA
Boala Hodgkin	A 1
Hemocromatoza idiopatică	A 3, B 14
Boala Behçet	B 5
Hiperplazia congenitală corticosuprarenală	B 47, B 8, B 40
Spondilita anchilozantă	B 27
Boala Reiter	B 27
Uveita acută anterioară	B 27
Tiroidita subacută	B 35
Psoriazis vulgaris	Cw 6, B 13, Bw 17, Bw 38

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21.X (continuare)

Boala	HLA
Dermatita herpetiformă	D/DR 3, B 8
Boala celiacă	D/DR B 8
Sindromul Sicca	D/DR 3
Boala Addison idiopatică	D/DR 3
Boala Graves-Basedow	D/DR 3
Diabet zaharat insulinodependent	D/DR 3, D/DR 4, D/DR 2
Miastenia gravis	D/DR 3, B 8
Lupus eritematos sistemic	D/DR 3
Nefropatia membranoasă idiopatică	D/DR 3
Scleroza multiplă	D/DR 2, A 3, B 7, B 18
Nevrita optică	D/DR 2
Deficit de complement 2	D/DR 2, B 18
Sindrom Goodpasture	D/DR 2
Poliartrita reumatoidă	D/DR 4
Pemfigus	D/DR 4
Nefropatie cu IgA	D/DR 4
LES indus de hidralazină	D/DR 4
Tiroidita Hashimoto	D/DR 5
Poliartrita reumatoidă juvenilă pauciarticulară	D/DR 5
toate cazurile	D/DR w 8
Hepatita cronică agresivă	B 8
Artrita psoriazică	B 27, B 23, Bw 38
Poliomielita paralitică	Bw 16
Herpesul labial recurent	A 1
Alopecia areata	B 12
Gastrita atrofică	B 7
Malformațiile de cord	A 2
Alveolita criptogenică sclerozantă	B 12
Porfiria cutanea tarda	A 3, B 7

2. MODIFICĂRI INTRINSECI ALE CELULELOR DIN ETAPA II

Celulele din etapa integrativă a informației antigenice (care în ultimă instanță determină amploarea efectorului) pot fi afectate în sens hipo- sau hiperfuncțional; afectarea acestora reflectată asupra balanței clonale confirmă faptul că celulele helper și cele supresoare sînt elementele cheie pentru patogenia bolilor imune (vezi p. 206).

a. Modificări ale celulelor supresoare (tabelul 21. XI)

S-a presupus că „autoimunitate" înseamnă *scăderea funcției celulelor* T_S. Există trei tipuri de celule supresoare, din care T_s2 acționează prin relația Id — antiId, iar T_s3 acționează nespecific prin T_s3F.

Scăderea funcționalității celulelor T_s ar putea, „defrenînd" funcția celulelor T_H, să conducă la creșterea nivelului și a eficienței efectorilor imuni. Este o situație caracteristică bolilor imune în care funcția și numărul celulelor T_s sînt scăzute (Steinberg, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 21.XI

Dereglări ale celulelor T_S

Scăderea activității :	encefalomielită alergică experimentală ?
	scleroză multiplă ?
	lupus eritematos sistemic
	poliartrită reumatoidă
	s. Sjögren
	tiroidită experimentală autoimună
	hepatită cronică experimentală autoimună
	pemfigus vulgaris
	scleroză progresivă sistemică
	sclerodermie
Creșterea activității :	lepră lepromatoasă
	tuberculoză fulminantă
	candidioză, unele cazuri
	histoplasmoză
	rujeolă
	mixo- și paramixovirusuri
	leishmanioză cutaneomucoasă
	mononucleoză
	hipogamaglobulinemie dobîndită, unele cazuri
	deficit selectiv IgA, unele cazuri
	boală Hodgkin
	leucemie limfatică acută

Creșterea funcționalității T_s poate conduce la apariția de boli imune. Ne referim la unele forme de agamaglobulinemii asociate cu deficite imunologice și cu creșteri ale funcției T_S (Fauci, 1982). În acest sens se descriu asocieri între „imunodeficiență și autoimunitate" (Allen, 1979) (tabelul 21. XII). Fenomenul a fost explicat prin două mecanisme :

Tabelul 21.XII

Imunodeficiențe asociate cu sindroame imune

Imunodeficit	Sindrom imun
Hipoglobulinemie	
— congenitală	RF +, artrită, dermatomiozită, sclerodermie, s. Felty, anemie hemolitică
— dobîndită	anemie hemolitică, anemie pernicioasă
Deficit izolat IgA	LES, PR, dermatomiozită, anemie pernicioasă, tiroidită b. celiacă, Addison, PTI, enterită regională
Deficit de gamaglobulinemie selectivă : IgG, IgM	anemie hemolitică, LES, PTI
Candidiază cutaneo-mucoasă cronică	endocrinopatii : Addison, hipoPTH, PTI
S. Wiskott—Aldrich	anemie hemolitică Coombs+
Telangiectazie — ataxie	Ac antiTG, Ig, celule parietale gastrice, mușchi neted, material nuclear, MB
B. granulomatoasă cronică	LES + LE discoid, cu Ac antiDNA
Deficite de C (C1r, s, 2, 4, 5, 1 inhibitor)	LES

RF = factor reumatoid, LES = lupus eritematos sistemic, PR = poliartrită reumatoidă, PTI = purpură trombocitopenică idiopatică, PTH = paratiroidism, TG = tireoglobulină, MB = membrană bazală, DNA = acid dezoxiribonucleic.

Scanned with OKEN Scanner

— scăderea formării unui efector (Ig), care fiind și Id tulbură rețeaua Id — antiId și determină, prin dezechilibrul produs (Jerne, 1974; Hiernaux, 1982), creșterea unei alte Ig, cu efect nociv și

— lipsa unui Ig permite ca posibilul Ag nonself complementar să stimuleze neadecvat rețeaua, determinînd dezechilibrul din cadrul finei comunicări intercelulare imune.

b. Modificări ale celulelor helper

Din moment ce comunicările dintre celulele T_H și B prin intermediul Ag (p. 276), dar și prin intermediul Id — antiId sînt strict specifice, este de presupus că scăderea unui compartiment va angrena tulburări în cel de-al doilea, complementar cu dezechilibrarea întregii rețele imune. Este cadrul înăuntrul căruia s-a constatat că numărul celulelor T_H este crescut la majoritatea suferinzilor de boli imune (LES, poliartrită etc.); există însă, și bolnavi la care nu se constată modificări de acest fel (Smolen, 1982) sau la care se constată chiar scăderea funcției celulelor T_H (tabelul 21.XIII).

Tabelul 21.XIII

Corelații între raportul limfocitelor T_H/T_S și manifestările clinice din lupusul eritematos sistemic

Subgrup	Caracteristici clinice și de laborator
Raport scăzut [1]	boală renală severă, limfopenie, trombocitopenie; debut în jurul vîrstei de 20 de ani
Raport crescut [2]	limfoadenopatie, mialgii, polimiozite, afectare pulmonară, sindrom Raynaud, sindrom Sicca, leziuni extinse ale sistemului nervos central, teste fals pozitive pentru sifilis (rar boală renală și trombocitopenie)
Raport normal [3]	cel mai frecvent, leziuni foarte extinse, mai ales la nivelul rinichiului și al sistemului nervos (pot apărea semne legate de celelalte două subgrupe)

Raportul dintre limfocitele T_H/T_S a fost calculat pe baza raporturilor dintre procentele obținute prin folosirea markerilor OKT și Leu. Raport crescut sau scăzut a fost considerat valoarea de $\bar{x} \pm 2SD$ (standard deviation), adică < 1 și $> 2,4$.

1. În această categorie intră 25% din pacienți; toți prezintă scăderi ale numărului de celule helper și numai 37,5%, o creștere a numărului de celule supresoare.

2. În această categorie sînt cuprinși 25% din pacienți: aproximativ 75% din aceștia prezintă un număr crescut de celule helper, iar 50%, un număr scăzut de celule supresoare.

3. În această categorie intră 50% din pacienți: la 50% din aceștia, raportul este schimbat prin scăderea sau creșterea concomitentă a numărului de celule helper și supresoare, iar la 50% cazuri, raportul T_H/T_S și numărul absolut de celule sînt nemodificate. Acesta pare să fie grupul în care tulburarea este de tip selectiv efectorie.

Așa-numitul sindrom de imunodeficiență dobîndită (AIDS = *aquired immunodefficiency syndrom*) se caracterizează clinic prin multiple manifestări imunologice, cel mai frecvent stigmat de laborator fiind scăderea considerabilă a celulelor T_H (Fauci, 1984) datorită tropismului virusului HTLV—III/LAV pentru molecula T_4 a limfocitului T_H (Klatzmann, 1984).

Nu este dovedit dacă creșterea, respectiv scăderea, reflectă creșterea, respectiv scăderea poli- sau monoclonală. De curînd s-a evidențiat stimu-

larea strict specifică a unei clone efectoare de către o singură clonă helper (Hochfeld, 1984), deşi este greu de dovedit existența unor celule T capabile să recunoască autoantigene (Feldman, 1979); la un bolnav suferind de miastenia gravis s-a constatat că modificarea unei clone celulare T specifice poate duce la sinteza de Ig specifice pentru receptorul acetilcolinei (Hochfeld, 1984).

c. Modificări ale reglării raportului T_S/T_H

Prin prisma rețelei imune se poate admite că creşterea T_S este acompaniată de scăderea T_H şi invers. În ambele situații există tulburări imune, deşi nu există o strictă concordanță morfologică (Smolen, 1982; Steinberg, 1984).

Relația dintre T_H şi T_S a fost interpretată mai mult static (în balanță); în dinamică însă, există un circuit între aceste celule (demonstrat pe linii de şoareci care fac „spontan" lupus eritematos sistemic, Cantor, 1979) (fig. 21.17).

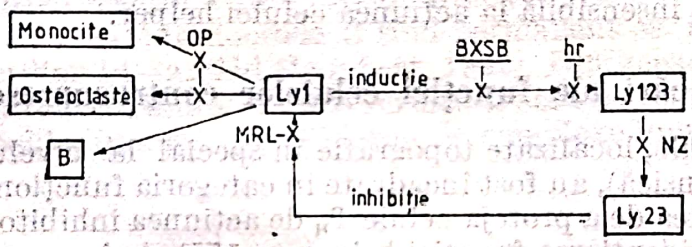


Fig. 21.17. — Modificări în circuitul $T_H—T_S$.
Între celulele reglatoare (helper—supresoare) există un anumit circuit funcțional. În cadrul unui răspuns imun la un Ag nonself, o celulă activă (cu fenotip Ly1) pe linie helper activează o celulă inactivă din linia supresoare (cu fenotip Ly123), care se transformă în celulă supresoare matură, funcțională (cu fenotip Ly23), care are capacitatea de a inhiba celula helper (Ly1). Blocarea acestui circuit în unul din punctele prezentate în figură (x) poate duce la diferite forme de boli autoimune. De exemplu, şoarecele NZB dezvoltă LES-like; patogenia bolii este reprezentată de incapacitatea celulei supresoare de a atinge maturarea. La şoarecele MRL, la care forma de boală autoimună este mai severă, celulele Ly1 nu sînt sensibile la acțiunea celulelor Ly23. Şoarecele BXSB, care suferă de o formă autosomal recesivă de tulburare autoimună, nu are capacitatea de formare de precursori supresori (Ly123), deşi Ly1 pare a fi normal. Exemplele din cercetarea experimentală oferă astfel un suport pentru observația clinică în care s-a observat că există diferite forme clinice şi diferite modificări imunologice la pacienții etichetați cu aceeaşi boală LES(vezi şi tabelul 21. XIII).

La normali, celulele supresoare (Ly-23) sînt stimulate de către o celulă heper (Ly-1), care are capacitatea de a stimula trecerea de la un T_H precursor (Ly-123) la celula T_S matură. La rîndul ei, celula supresoare matură are capacitatea de a inhiba celula T_H care a excitat-o, închizînd astfel circuitul operațional continuu (probabil că toate comunicările inter-

Scanned with OKEN Scanner

celulare se fac prin Id şi antiId). Acest circuit, întrerupt la diferite nivele, generează tipuri diferite de afectări imune, cu diferite manifestări clinice:

— s-au pus în evidenţă afectări ale maturării celulelor supresoare Ly-123 la şoareci NZB, care fac „spontan" LES asemănător cu cel uman. La unii şoareci, celulele Ly-123 sînt prezente în cantitate mare, ceea ce atestă că deficitul este de trecere spre Ly-123 (vezi p. 89).

— o linie de şoareci mutantă de NZB (numită MRL) face o boală asemănătoare de LES, dar mai severă, acompaniată de un sindrom limfoproliferativ. Defectul la această linie de şoareci pare a fi absenţa acţiunii inhibitorii a celulelor Ly-23 asupra celulelor helper; ultimele sînt cele care s-au dovedit a fi insensibile la acţiunea supresoare a celulelor Ly-23.

— LES cu manifestări diferite se întîlneşte la linia de şoareci BXSB la care defectul este lipsa activării precursorilor. La aceşti şoareci, Ly-1 este mult crescut, în timp ce Ly-123 este scăzut. În acest caz, defectul este, probabil, şi al celulei Ly-1 incapabilă de a sintetiza factorii care să stimuleze trecerea Ly-123 la Ly-23.

— la linia de şoareci HR a fost descris un defect asemănător, dar celulele T_H normale nu reuşesc să stimuleze precursorii supresori. În acest caz, Ly-123 este insensibilă la acţiunea celulei helper.

d. Modificări ale funcţiei celulelor contrasupresoare

Aceste celule, localizate topografic în special la nivelul mucoaselor (digestivă şi bronşică), au fost încadrate în categoria funcţională prohelper. Ele au capacitatea de a proteja celule T_H de acţiunea inhibitoare a celulelor T_S, permiţînd evidenţierea funcţiei helper (p. 155). Ar însemna că orice activitate crescută sau precoce de inhibare a celulelor T_S, produsă de acţiunea diferitelor Ag ce pătrund în tubul digestiv sau bronşic, duce la tulburarea raportului helper/supresor (Green, 1983). Deşi situaţii clinice şi experimentale de acest fel sînt greu de evidenţiat, un asemenea aspect a fost deja constatat (Green, 1983; Roitt, 1984). Astfel, s-a constatat că unele celule T_{CS}, fiind „silenţioase", permit celulelor supresoare o activitate eficientă; dacă celulele „silenţioase" devin active, ele provoacă un dezechilibru în exprimarea efectorilor dependenţi de raportul funcţional helper/supresor.

3. MODIFICĂRI ALE CELULELOR DIN ETAPA III

Modificări ale celulelor efectoare au fost printre primele sugerate, dat fiind că, prin hiperreactivitatea lor, determină efecte de tip lezional propriu-zis (vezi p. 213); aceste celule sînt cel mai puţin lezate pentru că hiperreactivitatea lor derivă din tulburarea factorilor reglatori. În condiţiile în care factorii reglatori nu sînt modificaţi, hiperreactivitatea efectivă poate fi pusă pe seama tulburării însăşi a celulelor efectoare, în special celulele B; de altfel, o singură leziune experimentală a fost produsă prin efectorul T_C: encefalomielita (Allison, 1977; Weigle, 1977) (vezi şi p. 255).

Observaţiile de mai sus au fost sugerate de cercetarea LES în care nu există modificări ale raportului T_H/T_S (Steinberg, 1984). Mai mult, diferite forme anatomoclinice de LES au fost corelate cu modificarea (şi/sau nemodificarea raporturilor dintre celulele reglatoare (tabelul 21. XIII).

Se pare că cel mai evident proces de lezare funcțională a celulelor B este cel de activare policlonală (Fauci, 1982). În acest sens au fost izolați numeroși activatori policlonali: LPS* poate induce anticorpi antiDNA, virusul Epstein—Barr poate activa policlonal IgM (element constitutiv al factorilor reumatoizi). Chiar și unele substanțe bănuite a fi numai haptene (ca acizii nucleici) s-au dovedit a avea capacitate de activare policlonală (Steinberlg, 1982).

Însă stimularea policlonală (vezi și fenomenul IL-4A, p. 152), ea însăși, nu este un fenomen strict patologic; este urmarea fenomenului fiziologic de stimulare „în cascadă" a Id—antiId, care are loc după activarea unei celule imune de către un Ag din afara rețelei; pentru echilibrarea rețelelor au loc procese de formare a legăturilor de tip Id—antiId (Geha, 1982) și de diversificare somatică a RAg limfocitelor (Avrameas, 1976; Rudikoff, 1984). În acest sens s-a dovedit că limfocitele B pot fi stimulate adecvat specific numai de către antiId în lipsa Ag și a limfocitelor T.

Această constatare sugerează că unele situații de activare neadecvată a limfocitelor B, cu creșterea corespunzătoare a secreției de Ig, se poate datora perturbării reacțiilor Id—antiId fără ca Ag care le-a declanșat să fie prezent (Shenk, 1984); limfocitele B tind permanent să reechilibreze perturbarea reacțiilor Id—antiId (Lambert, 1982). Din această hiperfuncționalitate necontrolată a limfocitelor B rezultă și ceea ce este cel mai frecvent observat în bolile imune: acumularea de complexe imune și hipergamaglobulinemie.

★

Studiul relațiilor din cadrul rețelei imune face dificilă afirmația că un mecanism, din cele amintite, este singurul responsabil de modificările întîlnite în realitate. Probabil că mai multe mecanisme pot acționa simultan pentru realizarea unor manifestări clinice evidente; parte din aceste mecanisme au fost grupate în categoria factorilor genetici** (de exemplu, gena *xid*), parte în categoria factorilor endocrini (vezi protecția antiLES realizată prin administrarea de extracte ce conțin steroizi androgeni), factori ce țin de funcționalitatea imună în general (Steinberg, 1984; Roitt, 1984) sau de crossreactivitatea atîtor structuri care, toate, aparțin în fond „noneului" și par a fi foarte asemănătoare pentru toate și toți.

B. ASPECTE CLINICE ALE UNOR BOLI CU PATOGENIE IMUNĂ

Indiferent dacă este vorba de afectarea primară a etapelor I, II sau III, sistemul imun, funcționînd în consens, este evident că tulburarea se va reflecta, în final, prin intermediul efectorului (ligandului imun) asupra

---

* Lipopolizaharid extras din *Escherichia coli*.

** Argumente pentru existența unor factori genetici în exprimarea bolilor imune:
- incidența familială crescută a bolilor „autoimune" (tiroidită autoimună, anemie pernicioasă, LES);
- concordanța bolilor imune mai crescută la gemenii univitelini decît la cei bivitelini;
- relațiile strînse dintre „autoimunitate" și HLA (tabelul 21.X).
- existența unor linii de animale bolnave autoimun cu boli bine individualizate (din care am amintit deja unele linii de șoareci cu LES).

celulei, organului sau sistemului de care este legat idiotipic. De aceea, clasificările bolilor imune trebuie să aibă ca principal criteriu structura lezată. În acest sens, spectrul de boli imune cuprinde (tabelul 21.XIV) :

— tulburări cu spectru larg de afectare, adică leziuni ale unor sisteme şi ţesuturi ;

— tulburări cu spectru (aparent)* îngust de afectare, adică leziuni ale unor celule şi organe.

Tabelul 21.XIV

Clasificarea bolilor imune

I. Boli imune cu spectru larg de afectare (colagenozele majore) :
- lupus eritematos sistemic
- poliartrită reumatoidă
- sclerodermie
- dermatomiozită
- periarterită nodoasă
- sindrom Sjögren
- sindrom Sharp

II. Boli imune cu spectru îngust de afectare (leziuni ale unor celule sau organe) :
- boli hematologice
- boli digestive
- boli neurologice
- boli endocrine
- boli pulmonare
- boli cardiovasculare
- boli dermatologice

Între acestea există o serie de forme intermediare.

Criteriile care au permis încadrarea acestor afecţiuni ca boli cu patogenie imună sînt prezentate în tabelele 21.XV şi XVI. Sigur că aceste criterii sînt incomplete, dar au o valoare orientativă pentru practica medicală.

Tabelul 21.XV

Criterii morfopatologice pentru o boală „autoimună" (după Myrvik, 1984)

1. Anticorpul (ii) care reacţionează cu antigenul (preferabil uman) să fie prezent la toţi pacienţii cu boala respectivă.
2. Antigenul specific să fie identificat şi prezent în toate ţesuturile şi organele afectate.
3. Boala să poată fi reprodusă activ experimental.
4. Boala să poată fi transferată pasiv experimental (prin Ig sau celule).
5. Leziunile morfopatologice trebuie să includă prezenţa de limfocite şi/sau anticorpi la locul leziunii (infiltrat limfoplasmocitar).

Analiza atentă a acestor criterii duce la afirmaţia că toate mecanismele patogenice legate de un ligand imun contribuie la generarea unei boli „autoimune", care ar trebui numită doar „IMUNĂ".

Pentru fiecare afecţiune în parte există — în afară de criteriile menţionate — şi criterii specifice de diagostic ; de exemplu, pentru pancreasul endocrin — glicemia, pentru ficat — transaminazele, pentru musculatura striată — EMG etc.

* Frecventele asocieri de boli cu patogenie imună fac ca împărţirea pe criterii mai largi sau mai înguste de afectare să devină arbitrară şi să determine apariţia de numeroase forme intermediare.

Tabelul 21.XVI

Criterii de boală imună *

Criterii clinice	Criterii de laborator
Febră prelungită	Hipergamaglobulinemie
Artrită	Creșterea Ig serice (IgG, IgA, IgM)
Anemie hemolitică	Prezența crioglobulinemiei
Purpură	RBW fals pozitivă
Glomerulonefrită	Factor reumatoid prezent
Adenopatii	Celule lupice prezente
Infecții repetate	Autoanticorpi prezenți
Fenomene Raynaud	(antinucleari, antimitocondriali,
Vasculită	antifibră musculară netedă,
Noduli subcutanați	antiDNA)
Răspuns favorabil** la :	Modificarea raportului T_H/T_S
— glucocorticoizi (fig. 21.18)	Complement seric scăzut
— levamisol (fig. 21.19)	Complexe imune circulante prezente
— extracte timice (fig. 19.4)	IDR modificate la diverse antigene
— ciclosporin (fig. 21.20)	(PPD, Candida, antigen urlian)
— plasmafereză	Asociere semnificativă cu un anumit antigen HLA

*** Criteriile sînt total sau parțial valabile pentru bolile cu patogenie imună; cu cît o boală imună întrunește mai multe din criteriile enumerate, cu atît posibilitatea diagnosticului este mai mare. Pe măsură ce cunoștințele de imunologie vor progresa, criteriile vor fi mai multe și mai clar definite, iar patogenia bolilor în cauză mai bine înțeleasă. Este evident că investigații de finețe vor permite identificarea precoce a tulburărilor în rețeaua imună.**

**** Chiar dacă limitat în spațiu (la o celulă, organ) sau în timp (remisiuni, recăderi).**

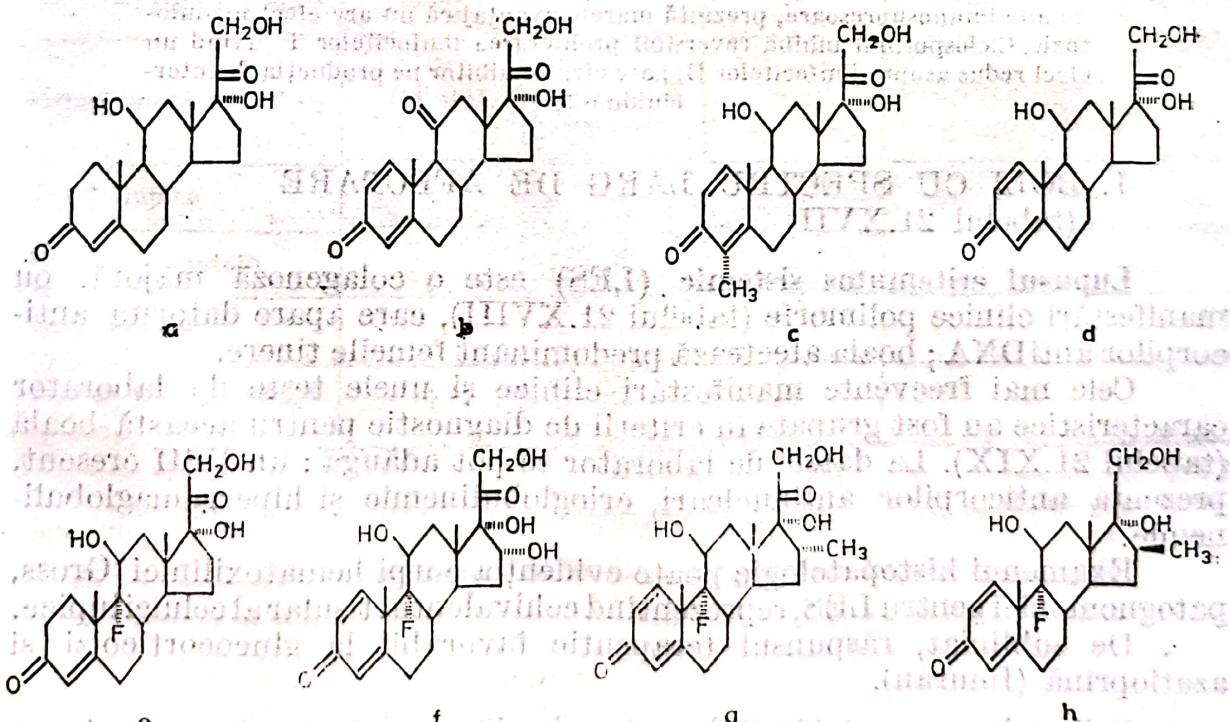


Fig. 21.18. — Schema unor derivați de glucocorticoizi.
a — cortizol (hidrocortison); *b* = prednison; *c* — metilprednisolon (urbason); *d* = prednisolon, supercortizol); *e* = 9-α-fluorocortisol; *f* = triamcinolon (volon); *g* = dexametason (superprednol); *h* = betametason (diprophos).

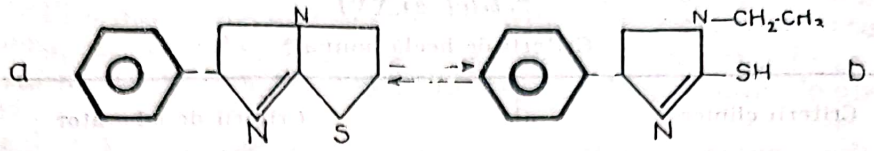


Fig. 21.19. — Structura levamisolului.
a = forma oxidată ; b = forma redusă.

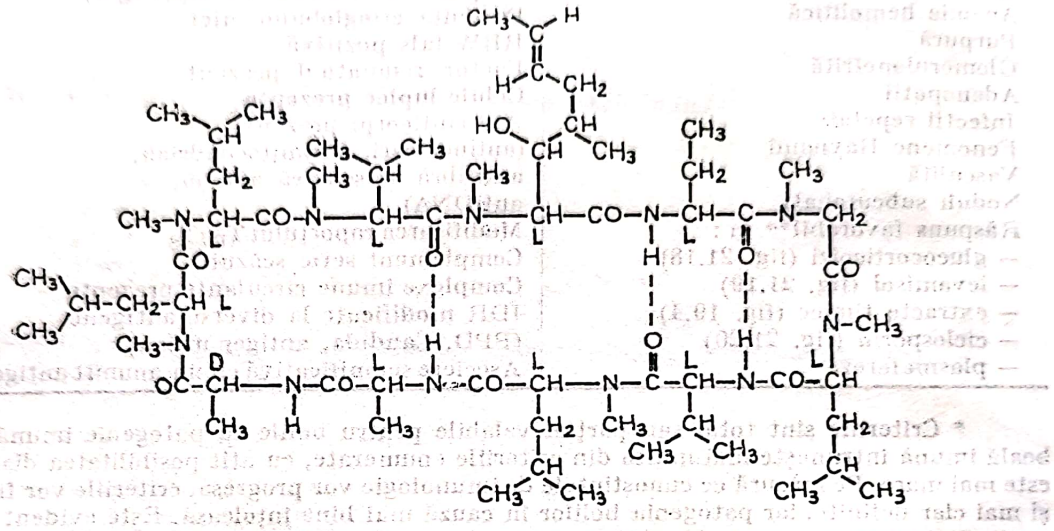


Fig. 21.20. — Formula ciclosporinului.

Ciclosporinul este un metabolit fungic, un polipeptid ciclic (11 aminoacizi), cu efect imunosupresor puternic ; poate avea şi efect nefrotoxic. Faţă de alte imunosupresoare, prezintă marele avantaj că nu are efect medulotoxic. Ciclosporinul inhibă reversibil proliferarea limfocitelor T (avînd un efect redus asupra limfocitelor B) ; are efect inhibitor pe producţia de interleukină-2.

1. BOLI CU SPECTRU LARG DE AFECTARE (tabelul 21.XVII)

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o colagenoză majoră, cu manifestări clinice polimorfe (tabelul 21.XVIII), care apare datorită anticorpilor antiDNA ; boala afectează predominant femeile tinere.

Cele mai frecvente manifestări clinice şi unele teste de laborator caracteristice au fost grupate în criterii de diagnostic pentru această boală (tabelul 21.XIX). La datele de laborator se pot adăuga : un VSH crescut, prezenţa anticorpilor antinucleari, crioglobulinemie şi hipergamaglobulinemie.

Examenul histopatologic poate evidenţia corpi hematoxilinici Gross, patognomonici pentru LES, reprezentînd echivalentul tisular al celulei lupice.

De subliniat, răspunsul terapeutic favorabil la glucocorticoizi şi azatioprină (Imuran).

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală care afectează predominant sinoviala şi ţesuturile periarticulare (datorită prezenţei complexelor imune la nivelul ţesuturilor amintite ; manifestările clinice sînt iniţial nespecifice şi locale (tabelul 21. XX), pentru ca în evoluţie să intereseze un număr mai mare de articulaţii.

Tabelul 21.XVII

Boli imune cu spectru larg (colagenoze majore) (modificat după Geavlete, 1985)

	LES	Poliartrită reumatoidă	Sclerodermie	Dermato-miozită	Periarterită nodoasă
Febră	+	+	+	+	+
Artrită	+	+			+
Fenomene Raynaud	+		+		
Noduli subcutanați		+			+
Glomerulonefrită					+
Vasculită					+
Răspuns favorabil la : glucocorticoizi	+	+			+
levamisol		+			
imunosupresoare	+	+			
Anemie hemolitică	+				
Hipergamaglobulinemie	+	+	+	+	+
Complement scăzut	+ (în ser)	+ (în lichidul sinovial)			
Celule lupice	+		+		
Factor reumatoid		+	+		
Crioglobuline	+				+
Anticorpi antinucleari	+	+	+		

Tabelul 21.XVIII

Manifestări clinice în lupusul eritematos sistemic

- Febră
- Artralgii
- Eritem facial „în fluture''
- Fotosensibilitate cutanată
- Fenomene Raynaud
- Convulsii
- Determinări viscerale :
  - nefropatie lupică
  - pericardită exsudativă
  - endocardită abacteriană Libman-Sachs

Tabelul 21.XIX

Criterii pentru diagnosticul de lupus eritematos sistemic (modificat după Asociaţia de reumatologie americană)

1. Eritem facial
2. Lupus discoid
3. Fenomene Raynaud
4. Alopecie
5. Fotosensibilitate
6. Ulceraţii bucale şi nazale
7. Artrită fără deformaţii
8. Celule lupice * (depistate de cel puţin două ori)
9. RBW fals pozitiv
10. Proteinurie peste 3,5 g/24 de ore
11. Cilindrurie
12. Pleurită sau pericardită
13. Psihoze sau convulsii
14. Anemie hemolitică, leucopenie sau trombocitopenie

Pentru stabilirea diagnosticului de LES sînt necesare minimum patru criterii (plus prezenţa anticorpilor antiDNA şi a unui complement seric scăzut).

* Celula lupică (celula LE) este un polimorfonuclear neutrofil cu nucleul normal împins la periferie de o incluziune citoplasmatică, omogenă, bazofilă.

Tabelul 21.XX

Manifestări clinice în poliartrita reumatoidă

— Fenomene generale (subfebrilitate, scădere ponderală, inapetenţă)
— Fenomene articulare (tumefacţii dureroase şi simetrice la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene şi interfalangiene proximale, redoare matinală)
— Noduli subcutanaţi

Circa 70% din cei cu poliartrită reumatoidă au antigenul de histocompatibilitate HLA—DRW 4.

Examenele de laborator sînt cele care confirmă diagnosticul de poliartrită reumatoidă şi care întregesc cadrul criteriilor de boală (tabelul 21. XXI). Alte modificări ale datelor de laborator sînt : VSH crescut, leucopenie, hipergamaglobulinemie, complement mult scăzut în lichidul sinovial.

Amiloidoza este o complicaţie tardivă posibilă.

Tabelul 21.XXI

Criterii pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă (modificat după Asociaţia de reumatologie americană)

1. Redoare matinală
2. Sensibilitate dureroasă la mobilizare la cel puţin o articulaţie
3. Tumefacţia dureroasă a cel puţin unei articulaţii, cu durată minimă de 6 săptămîni
4. Tumefacţia a cel puţin unei alte articulaţii (într-un interval mai mic de 3 luni)
5. Tumefacţia articulară simetrică
6. Noduli subcutanaţi
7. Modificări radiologice tipice
8. Test Waaler-Rose pozitiv
9. Scăderea conţinutului de mucină în lichidul sinovial
10. Biopsie sinovială (hipertrofie sinovială, infiltrat limfoplasmocitar)
11. Modificări histologice tipice în nodulii subcutanaţi

PR clasică = minimum 7 criterii (cu o persistenţă de cel puţin 5 săptămîni)
PR certă = 5—6 criterii
PR probabilă = 3 criterii

Scanned with OKEN Scanner

În poliartrita reumatoidă se constată un răspuns terapeutic favorabil la glucocorticoizi, levamisol, imunosupresoare.

Sclerodermia este o boală caracterizată din punct de vedere clinic prin asocierea de manifestări generale, cutanate, digestive și respiratorii (tabelul 21.XXII).

Tabelul 21.XXII

Manifestări clinice de sclerodermie

— Fenomene generale (subfebrilitate, astenie fizică marcată)
— Atrofia progresivă a pielii, în special la nivelul feței și extremităților
— Fenomene Raynaud
— Afectarea esofagului (disfagie, arsuri retrosternale)
— Manifestări respiratorii (dispneea de efort, tusea neproductivă sînt urmarea fibrozei interstițiale pulmonare)

Sindromul CREST este o formă particulară de sclerodermie, care asociază calcinoză, fenomene Raynaud, disfuncție esofagiană, scleroză cutanată restrînsă și teleangiectazii (Geavlete, 1985).

Examenele de laborator evidențiază VSH crescut (în puseele evolutive), hipergamaglobulinemie, complement seric normal; la o parte din cazuri se constată prezența factorului reumatoid, a celulelor lupice și a anticorpilor antinucleari. Biopsia cutanată pune în evidență atrofia epidermului, fragmentarea fibrelor elastice, dispariția vaselor din derm, o proliferare fibroblastică intensă.

Dermatomiozita este o afecțiune caracterizată clinic prin asocierea a trei tipuri de manifestări : cutaneomucoase, musculare și generale (febră, scădere ponderală, anorexie). Manifestările musculare înglobează prezența asteniei musculare proximale, a durerilor musculare (spontane și la palpare), a disfagiei și a modificărilor de consistență musculară.

Examenele de laborator evidențiază hipergamaglobulinemie, VSH crescut, creșterea creatininei urinare și a unor enzime serice (CPK, LDH, TGO). Biopsia musculară (care arată asocierea unui infiltrat inflamator cu degenerescența fibrelor musculare) și EMG sînt necesare pentru stabilirea diagnosticului.

Unele tumori maligne (gastrice, pulmonare, mamare) au o incidență sporită la pacienții cu dermatomiozită.

Periarterita nodoasă (poliarterita nodoasă) aparține vasculitelor necrozante difuze; boala este (spre deosebire de celelalte colagenoze) mai frecventă la bărbați și are un aspect clinic polimorf (tabelul 21.XXIII); interesează arterele mici și mijlocii și, în mod caracteristic, nu afectează arterele pulmonare.

Tabelul 21.XXIII

Manifestări clinice de periarterită nodoasă

— Febră, poliartrită
— Noduli subcutanați
— Polinevrită
— Leziuni cardiace (pericardită, miocardită focală)
— Leziuni renale (glomerulonefrită focală sau difuză)

Scanned with OKEN Scanner

Examenele de laborator evidenţiază : VSH crescut, hiperleucocitoză cu eozinofilie, hipergamaglobulinemie, crioglobulinemie şi infiltrat inflamator în întreg peretele vascular, cu aglomerări focale.

Sindromul Sjögren se caracterizează prin xerostomie şi xeroftalmie (consecinţe ale infiltratului limfoplasmocitar de la nivelul glandelor salivare şi al glandelor lacrimale). Acest sindrom apare rareori izolat; de regulă se asociază cu alte boli cu patogenie imună (cel mai frecvent cu poliartrita reumatoidă).

Sindromul Sharp (boala mixtă a ţesutului conjunctiv), izolat de Sharp, în 1972, grupează manifestări clinice întîlnite în LES, sclerodermie şi dermatomiozită, asociate în grade diferite.

Pentru diagnostic este obligatorie prezenţa unui anticorp antiENA (antiantigen nuclear extractibil).

2. BOLI CU SPECTRU (APARENT) ÎNGUST DE AFECTARE

Boli hematologice

Anemiile hemolitice cu patogenie imună. Prezenţa unei anemii hemolitice sugerează posibilitatea unui mecanism imun. Acesta se evidenţiază prin :

— anticorpi activi la cald (sînt anticorpi „incompleţi"*, care se evidenţiază prin testul Coombs, (fig. 21.21); este tipul cel mai frecvent de anemie hemolitică prin mecanism imun; sînt anticorpi cu activitate maximă la 37°C;

— anticorpi activi la rece; sînt anticorpi „compleţi", IgM cu activitate maximă la 4°C.

Anemiile hemolitice pot reprezenta şi un criteriu de boală imună pentru că au fost găsite relativ frecvent în asociere cu boli cu patogenie imună (lupus eritematos sistemic, leucemie limfatică cronică, boală Hodgkin purpură trombocitopenică idiopatică**).

Purpura trombocitopenică idiopatică se caracterizează clinic prin prezenţa unui sindrom purpuric (care este şi criteriu clinic de boală imună). Patogenia imună se explică prin prezenţa anticorpilor antitrombocitari circulanţi; datorită acestora apare trombocitopenia şi scăderea netă a duratei de viaţă a trombocitelor.

Ca urmare a distrugerii de trombocite în sîngele periferic, timpul de sîngerare este crescut (timpul de coagulare fiind normal), iar numărul de megacariocite în măduva hematogenă este crescut.

Pentru o patogenie imună** pledează şi efectul favorabil al glucocorticoizilor şi al medicamentelor imunosupresive.

---

* Anticorpii „incompleţi" (univalenţi) — spre deosebire de anticorpii „compleţi" (bivalenţi) — nu pot determina aglutinarea hematiilor, dar învelesc suprafaţa acestora; anticorpii „incompleţi" se evidenţiază prin anticorpii antiglobulină umană, care sînt compleţi (bivalenţi) şi care determină aglutinarea hematiilor.

** Asocierea de anemie hemolitică cu patogenie imună cu purpură trombocitopenică idiopatică reprezintă sindromul Evans.

Scanned with OKEN Scanner

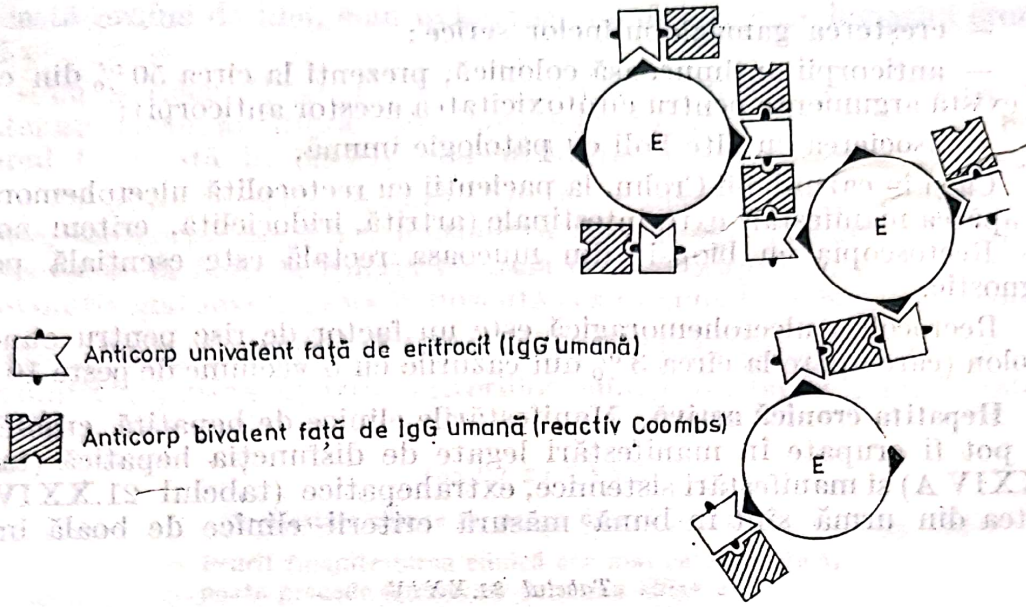


Fig. 21.21. — Testul Coombs (direct)

Eritrocitele (E) pacienților cu anemie hemolitică prin mecanism imun (ca și ale celor cu boală Rh) sînt, în mod natural, acoperite cu Ac funcțional univalenți din clasa IgG, fenomen care nu duce la aglutinare în mediu salin. Acești Ac pot fi însă detectați printr-un ser antiglobulină umană produsă de iepure după imunizare cu ser uman. Antiserul conține Ac de iepure bivalenți, care se leagă de o anumită zonă din porțiunea constantă a lanțului greu al IgG umană, producînd aglutinare. Cu alte cuvinte, aglutinarea după administrarea reactivului Coombs (gammaglobulină de iepure) se produce dacă există anticorpi orientați împotriva (sau legați de) eritrocitelor. Pozitivarea testului indică boală.

Testul Coombs indirect (care nu este figurat) este un test care detectează același tip de Ac liber în ser (Ac antieritrocit). Diferența constă în faptul că inițial eritrocitele normale se pun în contact cu serul bolnav (ce conține Ac antieritrocit), iar după spălare se adaugă reactiv Coombs ; efectul este același.

Boli digestive

Boala Crohn este o inflamație de tip granulomatos, localizată mai frecvent la nivelul ileonului terminal. Există o serie de argumente care pledează pentru natura imună a bolii :

— evidențierea de complexe imune circulante (la 20—85 % din pacienți) care se corelează bine cu activitatea inflamatorie a bolii și care par să aibă un rol major în apariția manifestărilor extraintestinale ale bolii (artrită, iridociclită, eritem nodos) ;

— efectul citotoxic al limfocitelor circulante de la pacienții cu boala Crohn asupra celulelor epiteliale ale colului normal ;

— asocierea frecventă cu alte boli cu patogenie imună.

Rectocolita ulcerohemoragică. În cazul rectocolitei ulcerohemoragică, boală inflamatorie „nespecifică" a intestinului gros, s-au acumulat o serie de date care pledează pentru un mecanism imunologic :

— prezența unui infiltrat limfoplasmocitar la nivelul corionului mucoasei colonului ;

— creşterea gamaglobulinelor serice;

— anticorpii antimucoasă colonică, prezenţi la circa 50 % din cazuri (nu există argumente pentru citotoxicitatea acestor anticorpi);

— asocierea cu alte boli cu patologie imună.

Ca şi în cazul bolii Crohn, la pacienţii cu rectocolită ulcerohemoragică pot apărea manifestări extraintestinale (artrită, iridociclită, eritem nodos).

Rectoscopia cu biopsie din mucoasa rectală este esenţială pentru diagnostic.

Rectocolita ulcerohemoragică este un factor de risc pentru cancerul de colon (care apare la circa 3 % din cazurile cu o vechime de peste 10 ani).

Hepatita cronică activă. Manifestările clinice de hepatită cronică activă pot fi grupate în manifestări legate de disfuncţia hepatică (tabelul 21.XXIV A) şi manifestări sistemice, extrahepatice (tabelul 21.XXIV B); acestea din urmă sînt în bună măsură criterii clinice de boală imună.

Tabelul 21.XXIV

Manifestări clinice în hepatita cronică activă

A. Manifestări legate de disfuncţia hepatică:
- sindrom neuroasteniform (astenie fizică şi psihică, somnolenţă postprandială)
- sindrom dispeptic (inapetenţă, balonări postprandiale, hepatalgii de efort sau postprandiale)
- sindrom hemoragipar (epistaxis, gingivoragii)
- hepatosplenomegalie
- icter, febră (în pusee evolutive)

B. Manifestări sistemice (extrahepatice):
- febră, purpură, artralgii, glomerulonefrită, anemie hemolitică, leucopenie pleurezie, pericardită, vasculite, polinevrite, vitiligo

Între datele de laborator (tabelul 21. XXV), obligatorie pentru diagnostic este puncţia biopsică hepatică, prin care se evidenţiază un infiltrat limfoplasmocitar la nivelul spaţiilor porte şi aspectul caracteristic de *piece meal necrosis*. Un element important în patogenia infiltratului limfoplasmocitar amintit pare să fie reactivitatea limfocitelor imunocompetente împotriva celulelor hepatice care expresionează pe membrană Ag virale (cel mai frecvent implicat este virusul hepatitei de tip B) (Proffitt, 1977).

Tabelul 21.XXV

Date de laborator în hepatita cronică

A. — Hipergamaglobulinemie
- IgG serice crescute
- Autoanticorpi (antifibră musculară netedă, antinucleari, antimitocondriali)
- Factor reumatoid (prezent la 10—20 % din cazuri)
- Celule LE (prezente la 10—20 % din cazuri)
- Alţi autoanticorpi (anticelule parietale gastrice, antitiroidieni, anticorticosuprarenali) la mai puţin de 5 % din pacienţi
- Infiltrat limfoplasmocitar la nivelul spaţiilor porte.

B. Hipoalbuminemie moderată, fosfatază alcalină serică moderat crescută, TGO şi TGP cres cute.

O parte din datele de laborator sînt criterii de boală imună (A), iar celelalte date de laborator sînt expresia disfuncţiei hepatice (B).

Scanned with OKEN Scanner

În această ordine de idei, s-au evidențiat două forme de hepatită cronică activă:

— cu antigen HB_s prezent — în care manifestările sistemice sînt absente, anticorpii antifibră musculară netedă sînt rareori prezenți; boala este mai frecventă la bărbați, iar utilitatea corticoterapiei este certă;

— cu antigen HB_s absent* — în care manifestările sistemice sînt prezente, anticorpii antifibră musculară netedă sînt prezenți; boala este mai frecventă la femeile tinere, efectele corticoterapiei sînt discutabile și are o evoluție mai severă; este cunoscută și sub numele de hepatită lupoidă.

Ciroza biliară primitivă. Dintre manifestările clinice de ciroză biliară primitivă, puține aparțin criteriilor clinice de boală imună (tabelul 21. XXVI).

Tabelul 21.XXVI

Manifestări clinice în ciroza biliară primitivă

— Prurit (manifestarea clinică cea mai caracteristică, poate precede icterul cu luni sau chiar ani
— Icter
— Melanodermie
— Xantelasmă periorbitară, xantoame
— Hepatosplenomegalie
— Diaree de tip steatoreic.

În schimb, o bună parte din datele de laborator (tabelul 21.XXVII) și răspunsul favorabil la corticoterapie și azatioprină (imuran) pledează pentru patogenia imună a bolii. La datele de laborator amintite, se adaugă cele care evidențiază afectarea funcțiilor hepatice (tabelul 21.XXVII).

Tabelul 21.XXVII

Date de laborator în ciroza biliară primitivă

A. — Hipergamaglobulinemie
— IgM serice crescute
— Anticorpi antimitocondriali (prezenți la 90—95% din cazuri sînt, de regulă, absenți în alte forme de ciroză hepatică)
— Infiltrat limfocitar la nivelul spațiilor porte

B. — Hiperbilirubinemie
— Creșterea marcată a fosfatazei
— Hiperlipidemie
— Hipercolesterolemie

Anemia Biermer (vezi p. 237) este de tip macrocitar megalobastic, are o incidență maximă la vîrsta de 50—60 de ani și se datorește carenței de vitamina B_{12} (care este urmarea lipsei de factor intrinsec).

Clinic, se caracterizează prin: manifestări digestive (glosită Hunter, anorexie, tranzit intestinal accelerat), manifestări neurologice (acroparestezii, tulburări de sensibilitate profundă, tulburări de mers), paloare cu tentă gălbuie (aceasta din urmă fiind expresia componentei hemolitice).

* Există reactivitate limfocitară nu numai față de celulele care exprimă Ag virale, ci și împotriva celulelor normale (Proffitt, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Examenele de laborator evidenţiază macrocitoză şi neutrofile hipersegmentate (în sîngele periferic), ca şi megaloblastoză cu metamielocite gigante (în măduva osoasă).

Aclorhidria histaminorefractară (care indică atrofia mucoasei gastrice) este obligatorie pentru diagnostic; testul Schilling este pozitiv. Carcinomul gastric apare de circa patru ori mai frecvent la cei cu anemie Biermer.

În patogenia anemiei Biermer (considerată afecţiune gastrică) au fost implicaţi anticorpii anticelule parietale gastrice (prezenţi la 90% din cazuri) şi — în mai mică măsură — anticorpii antifactor intrinsec (prezenţi la 60% din pacienţi) (Mackay, 1983). De remarcat faptul că la circa 80% din pacienţii cu anemie Biermer se evidenţiază anticorpi antitiroidieni (Hall, 1979).

Boli neurologice

Miastenia gravis. Este o boală a joncţiunii neuromusculare caracterizată clinic printr-un deficit motor care este, de regulă, absent în repaus, apare la efort (accentuîndu-se progresiv prin repetarea efortului fizic) şi se ameliorează la repaus şi mai ales sub acţiunea anticolinesterazicelor.

Musculatura extraoculară este cel mai frecvent şi cel mai precoce afectată (la circa 20% din cazuri este afectată numai musculatura amintită). Aproximativ 65% din cazuri au hiperplazie timică, iar 10% au timom; după timectomie, miastenia se ameliorează la 50—80% din pacienţi (Mackay, 1983).

Pe EMG se poate evidenţia o scădere progresivă a amplitudinii potenţialelor în cursul unui efort fizic.

Investigaţiile de laborator arată, de asemenea, că circa 85% din pacienţii cu miastenia gravis activă generalizată au anticorpi antireceptori acetilcolinici circulanţi. Gamaglobulinele serice sînt crescute. La aproximativ 36% din cazurile de miastenia gravis se evidenţiază anticorpi antitiroidieni (vezi Tireopatiile cu patogenia imună).

Scleroza multiplă. Scleroza multiplă este o afecţiune demielinizantă caracterizată clinic în perioada de debut prin asocierea de manifestări oculare, vestibulare, motorii şi senzitive. Încadrarea acestei afecţiuni ca boală cu patogenie imună s-a făcut după ce s-a arătat că în perioada acută, modificările histopatologice de la nivelul leziunilor (plăcilor) se aseamănă foarte mult cu cele din encefalita „autoimună" experimentală (infiltrat limfoplasmocitar la nivelul plăcilor). Alte argumente în favoarea patogeniei imune sînt: creşterea unor IgG oligoclonale în LCR, prezenţa de anticorpi antiDNA în plasmă şi LCR, scăderea tranzitorie a nivelului şi funcţionalităţii limfocitelor T supresoare, în timpul sau înaintea unui puseu acut, efectul favorabil al tratamentului imunosupresor (prednison, azatioprină). La nivelul limfocitelor T supresoare se observă şi pierderea antigenului OKT5 şi scăderea receptorilor Fc.

Se pare că această boală nu se asociază cu alte boli imune (spre deosebire, de ex., de miastenia gravis), iar tulburarea rețelei imune pare a se datora unei influențe virale (Ellison, 1984).

Boli endocrine

S-a stabilit că o parte din leziunile pluriglandulare au o patogenie imună (Doniach, 1982). Astfel, se descriu două sindroame de deficite endocrine multiple (tipul I și tipul II) (tabelul 21. XXVIII). Între debutul bolilor care intră în componența celor două sindroame pot trece uneori pînă la 10—20 de ani.

Tabelul 21.XXVIII

Deficite endocrine multiple

Tipul I*	Tipul II
Boala Addison	Boala Addison
Hipoparatiroidism	Hipoparatiroidism primar
	Diabet zaharat insulinodependent
	Hipogonadism primar

* Asociază frecvent candidioză cutaneomucoasă.

Tipul I cuprinde: boala Addison, hipoparatiroidismul și candidioza cutaneomucoasă; apare de regulă în copilărie sau în adolescență și se caracterizează printr-o reducere a răspunsului imun față de *Candida albicans*.

Tipul II (sindromul Schmidt) cuprinde: boala Addison, hipotiroidismul primar și diabetul zaharat insulinodependent; apare cel mai frecvent între 20 și 60 de ani și se corelează cu antigenele de histocompatibilitate HLA-B8 și HLA-DRW3.

În ambele tipuri de sindroame se pot asocia și hipogonadismul primar, anemia Biermer, vitiligo și alopecia. Fenomenul afectării concomitente hipofizare, pancreatice, ale mucoasei gastrice și timice din poliendocrinopatiile „autoimne" se pot datora existenței unor determinanți antigenici similari pe celule atît de diferite (Haspel, 1983).

Hipofizita limfocitară. Cazuri de hipofizită limfocitară s-au descris numai la femei. La nivelul adenohipofizei se evidențiază un infiltrat limfoplasmocitar și fibroză interstițială. La majoritatea cazurilor, diagnosticul s-a stabilit la necropsie. La o parte din bolnave s-au pus în evidență anticorpi anticelule prolactinice. La 6,6% din 287 paciente cu endocrinopatii cu patogenie imună s-au găsit anticorpi anticelule prolactinice (Botazzo, 1975). Hipofizita limfocitară poate determina hipopituitarism (putîndu-se confunda cu sindromul Sheehan) sau/și poate duce la mărirea de volum a șeii turcești (deci, se poate confunda cu un adenom hipofizar).

Boli tiroidiene cu patogenie imună. Boala Graves—Basedow, tiroidita Hashimoto (TH) și mixedemul primar formează triada bolilor tiro-

idiene cu patogenie imună; prevalența acestora este apropiată de cea a diabetului zaharat (Ingbar, 1981).

Tiromegalia difuză cu hipertiroidism, sindromul exoftalmic și mixedemul pretibial sînt elementele componente ale triadei caracteristice pentru boala Graves — Basedow. În raport cu manifestările de hipertiroidism (HI), exoftalmia (EI) poate apărea concomitent, înainte sau după acestea; uneori, exoftalmia este singura manifestare clinică de boală Graves—Basedow (forma oftalmică de boală). Trebuie precizat faptul că sindromul exoftalmic se poate asocia atît la cei cu tiroidită Hashimoto (fig. 21.22), cît și la cei cu mixedem primar.

La pacienții cu exoftalmie se poate evidenția (echografic sau cu tomograful computerizat) creșterea volumului musculaturii extraoculare (histologic, la nivelul acesteia apare un infiltrat limfoplasmocitar). Plasmafereza are uneori un efect favorabil în exoftalmia evolutivă și în mixedemul pretibial (Dandona, 1979).

Din pacienții cu boala Graves—Basedow, circa 3% au anemie Biermer și circa 1% au miastenia gravis.

Investigațiile de laborator au arătat că în boala Graves—Basedow există un defect în funcția unor limfocite T supresoare (Okita, 1981) și că antigenele de histocompatibilitate HLA-DRW3 și HLA-B8 au o frecvență crescută. În plus, 60—80% din tireocite au capacitatea anormală de a prezenta limfocitelor T determinanți antigenici MHC de clasa II (Londei, 1984).

Ca și HI și TH, și EI poate apărea izolată (neasociată cu una din bolile tiroidiene cu patogenie imună) (fig. 21.22). La aproape 30% din pacienții cu boală Graves—Basedow oftalmică s-a evidențiat EI izolată (gușă absentă, LATS protector absent, anticorpi antitiroidieni normali și testul de supresie cu T3 normal) (Solomon, 1977).

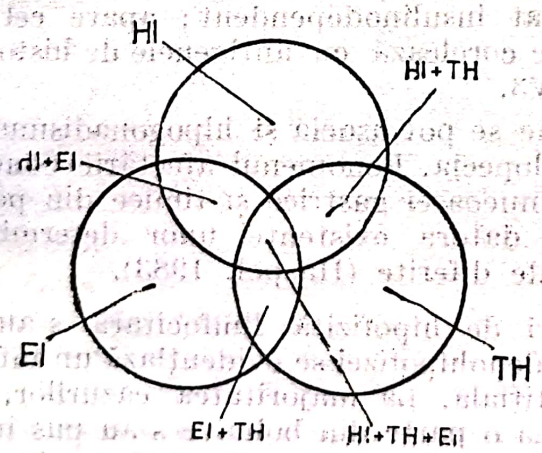


Fig. 21.22. — Hipertiroidism prin mecanism imun (HI). Exoftalmia cu patogenie imună (EI) și tiroidita Hashimoto (TH) pot apărea izolat sau în diverse asocieri, în acest fel explicîndu-se varietatea mare de tablouri clinice: HI, EI, TH, HI + TH (hashitoxicoză), HI+ + EI, EI + TH + EI.

La pacienții cu boli tiroidiene cu patogenie imună există auto-anticorpi care stimulează (TSI, TGI) sau care blochează (TGBI = *Thyroid Growth Blocking Immunoglobulins*) receptorii pentru TSH (Doniach, 1982). Pacienții cu boala Graves—Basedow au, de regulă, atît TSI (*Thyroid Stimulating Immunoglobulins*), cît și TGI (*Thyroid Growth Immunoglobulins*); TSI determină nivelul plasmatic crescut al hormonilor tiroidieni, iar TGI sînt responsabile de apariția tireomegaliei difuze. În mixedemul primar

(în care tiroida este nepalpabilă) există TGBI (care blochează efectul TSH de stimulare a creșterii tiroidei), iar în tiroidita Hashimoto se evidențiază TGI (Weetman, 1984).

Boala Addison. Leziunile imune sînt cea mai frecventă cauză de boală Addison și — spre deosebire de alte cauze de insuficiență corticosuprarenală (CSR) primară — sînt prezente numai la nivelul CSR (medulosuprarenala fiind intactă). La nivelul suprarenalelor atrofice se poate pune în evidență un infiltrat limfocitar.

La pacienții cu boala Addison cu patogenie imună s-au evidențiat anticorpi antiCSR la 50—70% și anticorpi antitiroidieni la circa 50%.

În această boală, prezenta în ambele sindroame de deficite endocrine multiple (tabelul 21.XXVIII), se asociază numeroase boli cu patogenie imună (tabelul 21.XXIX).

Tabelul 21.XXIX

Afecțiuni imune asociate cu boala Addison (după Blizzard (1981) și Perețianu (1985 a))

Diabet zaharat insulinodependent	10—15,7%
Hipotiroidism (+alte tireopatii*)	23,6%
Hipogonadism primar	20—30%
Anemie Biermer	5—8,7%
Ulcer gastric (pe fond de gastrită atrofică)	4%
Vitiligo	4—14%
Hipoparatiroidism	
Lupus eritematos sistemic	
Sclerodermie*	
Sindrom Sjögren*	
Sarcoidoză	
Astm bronșic	
Ciroză biliară primitivă	
Miastenia gravis	

* Asocierea tiroidită, b. Addison, sclerodermie, s. Sjögren a primit denumirea de sindrom TASS.

Diabetul zaharat insulinodependent (tipul I) este o boală cu patogenie imună, spre deosebire de diabetul non-insulinodependent (tipul II), în apariția căruia factorii genetici au o pondere evident mai mare (tabelul 21.XXX).

Incidența anticorpilor anticelule insulare (la pacienții cu diabet zaharat insulinodependent) tinde să scadă în timp; dacă la debut, incidența lor este de 60—80%, după cinci ani de la apariția bolii, este doar de 5—10%, sugerînd că prin distrugerea în timp a celulei B pancreatice dispare autoantigenul, adică elementul probabil stimulator al sintezei de anticorpi anticelulă pancreatică B. Uneori, anticorpii anticelule insulare preced cu cîțiva ani manifestările clinice de diabet zaharat insulino dependent.

Administrarea de ciclosporin (fig. 21.20) (Cohen, 1984a) în primele șase săptămîni de la debutul bolii face ca la majoritatea pacienților să se poată opri insulinoterapia sau să se poată reduce net dozele de insulină (Stiller, 1984).

Tabelul 21.XXX

Comparație între cele două forme de diabet zaharat

	Diabet zaharat insulinodependent (tipul I)	Diabet zaharat non-insulinodependent (tipul II)
Vîrsta de debut	cel mai frecvent <40 ani	de regulă, după 40 ani
Proporția din totalul diabeticilor	25%	70%
Apariția simptomelor	acută sau subacută	lentă
Obezitate la debut	rară	frecventă
Tendință de cetoacidoză	prezentă	absentă în majoritatea cazurilor
Secreția de insulină	mult redusă	variabilă (cel mai frecvent este moderat scăzută)
Insulinorezistență	redusă	crescută
Riposta insulinică la stimuli	absentă	prezentă
Celule inflamatorii la nivelul insulelor Langerhans (insulinita)	prezente (la debut)	absente
Anticorpi anticelule insulare	60—80% (la debut)	sub 5%
Asociere cu boli cu patogenie imună	frecventă	asociere întîmplătoare
Asociere cu HLA	prezentă (B8, BW15, DW3, DW4)	absentă
Concordanță la gemenii monozigoți	50%	100%
Incidență la rudele de gradul I	mai puțin de 10%	peste 20%

Hipoglicemiile cu patologie imună sînt foarte rare (pînă în anul 1979 au fost raportate 14 cazuri) (Goldman, 1979). Acești pacienți au anticorpi antiinsulinici circulanți fără să fi primit vreodată insulină. În mod caracteristic, insulinemia (RIA) este mult crescută (datorită interferenței la radioimunodozare a anticorpilor antiinsulinici endogeni); marea majoritate a insulinei plasmatice este legată de anticorpii antiinsulinici (insulina legată de anticorpii antiinsulinici este inactivă). Hipoglicemia apare, probabil, în urma disocierii rapide a unei părți din complexele imune (insulină—anticorpi antiinsulinici).

În hipoglicemiile cu patogenie imună, peptidul C este crescut în plasmă, spre deosebire de hipoglicemia factice, în care peptidul C este scăzut în plasmă atunci cînd insulinemia este crescută.

Boli pulmonare

Alveolite fibrozante. În favoarea intervenției unui mecanism imunologic în alveolitele fibrozante pledează o serie de argumente: prezența hipergamaglobulinemiei (la peste 30% din cazuri), a factorului reumatoid, a anticorpilor antinucleari, a infiltratului limfoplasmocitar interstițial, asocierea cu boli cu patogenie imună și răspunsul favorabil la corticoterapie și la medicația imunosupresivă (Racoveanu, 1975) (vezi tabelul 21.XVI).

Sindromul Goodpasture apare mai frecvent la bărbații tineri și se caracterizează prin triada: hemoptizii, glomerulonefrită cu evoluție rapid progresivă și prezența anticorpilor antimembrană bazală glomerulară (MBG). Anticorpii antiMBG sînt prezenți la peste 90% din pacienți (la debutul bolii); nu există o corelație între nivelul lor seric și severitatea leziunilor pulmonare sau renale. Complementul seric este de regulă normal.

Prezența glomerulonefritei (vezi tabelul 21. XVI), a anticorpilor anti MBG și efectul favorabil al plasmaferezei, glucocorticoizilor și al medicamentelor imunosupresive pledează pentru patogenia imună a acestui sindrom.

Boli cardiovasculare

Sindromul Dressler (sindromul postinfarct miocardic). Este o pericardită (sau o pleuro-pericardită) cu patogenie imună, care apare după 1—6 săptămîni de la debutul infarctului miocardic, la 1 — 5% din cazuri. Acest sindrom apare, probabil, ca un răspuns de reechilibrare a rețelei imune în urma necrozei miocardice și a eliberării în mediul intern a unei cantități crescute de antigene miocardice.

Tratamentul constă din administrarea de antiinflamatorii steroide sau nesteroide; tratamentul anticoagulant trebuie oprit datorită riscului de hemopericard.

Sindromul postpericardiotomie constă din apariția, la 2—4 săptămîni după o intervenție chirurgicală pe cord, de dureri toracice (pericardită), febră, artralgii (la care se asociază creșterea VSH, hiperleucocitoză).

O bună parte din manifestările clinice (febră, artralgii — vezi tabelul 21.XVI), incidența crescută a anticorpilor antimiocardici și un efect favorabil prompt al glucocorticoizilor pledează pentru un mecanism imunologic în cazul acestui sindrom.

Ateroscleroza. În apariția leziunilor degenerative ateromatoase de la nivelul vaselor (în special cele mari) au fost implicate numeroase mecanisme patogenice și teorii (de exemplu, hemodinamică, metabolică, trombotico-parietală, enzimopenică etc.). Ultimii ani au îndreptat atenția spre cercetările morfofiziologice (Perețianu, 1977; Bernstorf, 1982) în domeniul imunologiei. Există numeroase argumente în sprijinul ipotezei injuriei imune (fig. 21.23) asupra vaselor și dezvoltării ateroamelor (Perețianu, 1977, 1984):

— corelarea pozitivă vîrstă — ateroscleroză — scăderea funcției imune;

— inducerea leziunilor de ateroscleroză prin stimularea neadecvată a reactivității imune;

Scanned with OKEN Scanner

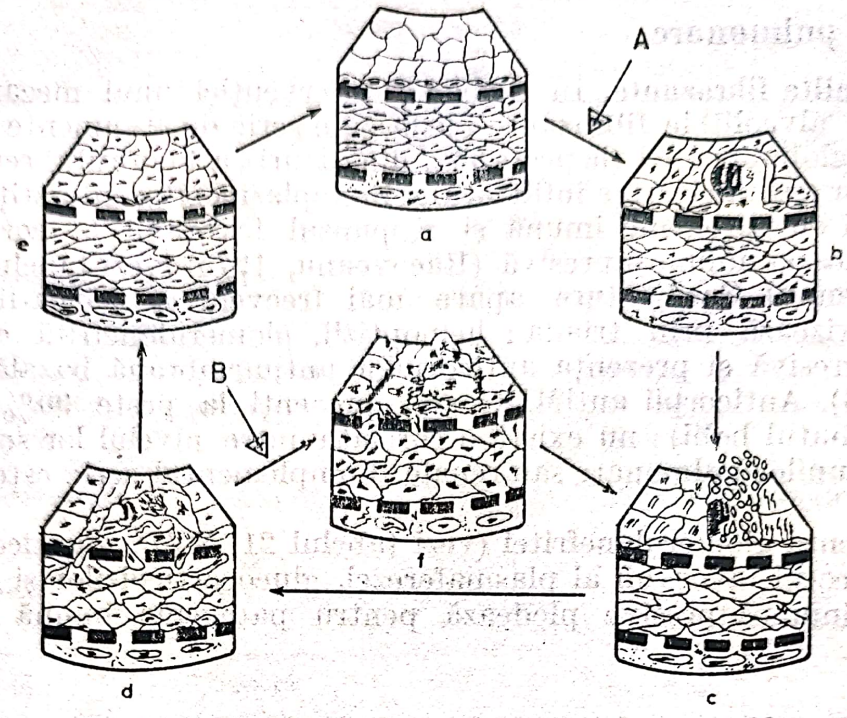


Fig. 21.23.—Model al căilor patogenice imune ce duc la ateroscleroză. a = epiteliu normal; b = descuamare endotelială; c = agregare trombocitară; d = proliferare și migrare musculară; e = îngroșare intimală rezolutivă; f = depuneri lipidice și formarea ateromului. A = injuria imunologică determină modificarea endoteliului normal, descuamarea acestuia și eliberarea în mediul intern de autoantigene, care perturbă rețeaua imună; B = față de aceste autoantigene sistemul imun răspunde prin încercarea de reechilibrare prin anticorpi; în cazul cronicizării leziunilor sau al imposibilității unei reechilibrări corecte ligand—antigen self procesul va conduce la permanentizarea stimulării neadecvate a celulelor musculare, care se vor transforma în celule spumoase cu capacitatea de a prelua necontrolat lipide și de a le depozita intimal.

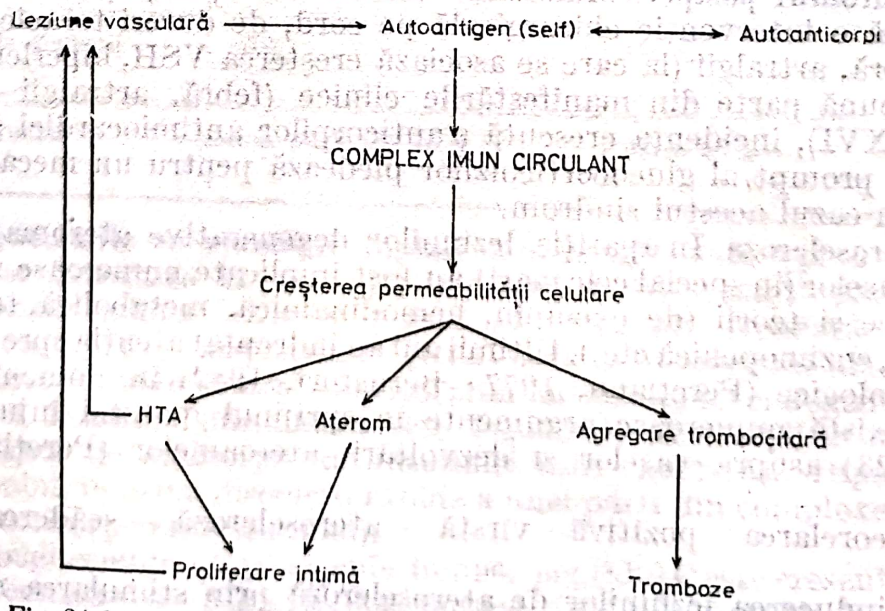


Fig. 21.24. — Model al căilor patogenice imune ce duc de la leziunea vasculară la ateromatoză.

— apariția de leziuni aterosclerotice în infecții (în care SI este intens stimulat);

— modificări ale serologiei în sensul prezenței unor boli imune corelate pozitiv cu apariția ateroamelor, precum și asocierea acestora cu sindroame ce au fost incluse în cadrul criteriilor de boli imune (fig. 21.24);

— apariția ateromatozei prin stimulare medicamentoasă (medicamentele au capacitatea de a deveni haptene);

— asocierea dislipidemiilor cu paraproteinemii și mielomul multiplu, precum și identificarea modalității de legare a Ig de lipoproteine.

Din multitudinea de date (pentru alte detalii vezi Perețianu, 1977, 1984) apare evident că ateroscleroza este o boală a reglării imunologice. Legăturile ei cu dislipidemiile, diabetul, obezitatea și hipertensiunea nu sînt nicidecum infirmate, ci aduse pe un alt plan, integrativ, cel al imunologiei.

Boli dermatologice

Vitiligo. La pacienții cu vitiligo se evidențiază în mod caracteristic anticorpi antimelanocitari circulanți (Hertz, 1977). Anticorpi antiroidieni s-au găsit la 30% din pacienții cu vitiligo (Brostoff, 1969); la aceștia se pot evidenția și alte tipuri de autoanticorpi (anticorticosuprarenali, anticelule parietale gastrice). Vitiligo este prezent la 15% din pacienții cu boala Addison și la 7% din cei cu boală Graves—Basedow, putînd uneori precede, cu mai mulți ani, manifestările clinice ale endocrinopatiilor amintite.

Alopecia areata apare datorită afectării printr-un mecanism imun (incomplet elucidat) a foliculului pilos. Încadrarea acesteia ca boală imună se datorează și faptului că la circa 28% din cazuri s-a asociat o boală tiroidiană cu patogenie imună (Cunlife, 1969) și că s-au evidențiat anticorpi antitiroidieni la 10—20% din pacienții cu alopecia areata izolată. Mai mult, alopecia areata răspunde deseori favorabil la corticoterapie.

C. PERSPECTIVE DIAGNOSTICE, PROGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ALE UTILIZĂRII RELAȚIILOR DE TIP ID—ANTIID

Perspectiva aplicațiilor clinice ale relațiilor dintre Id și antiId din cadrul rețelei imune urmează a fi explorate (Geha, 1981, 1985).

S-a sugerat că prezența anticorpilor antiId se corelează mai bine cu starea clinică decît prezența anticorpilor de tip idiotip; corelarea poate fi utilizată pentru diagnosticul și prognosticul bolilor imune. În acest sens s-a arătat că:

— Prezența de Ac antiId (anti-antiDNA) izolați din serul bolnavilor cu LES, care conține și Ac antiDNA (Id), statistic se corelează semnificativ mai bine cu starea clinică decît prezența de Id. De exemplu, în trei, din patru, cazuri prezentînd forme active de LES s-au izolat Ac antiId; Ac Id nu s-au izolat la nici unul din cei patru bolnavi (Isenberg, 1984);

— Alți autori (Zouali, 1983) dau o interpretare prognostică fenomenului, admițînd că expresia clinică a bolii este dependentă de Id, dar că apariția antiId (anticorpi antiDNA) pare a indica un prognostic favorabil.

— Evidențierea de antiId în serul anumitor subiecți poate stabili, de cele mai multe ori, eficacitatea reactivității unui organism la contactul cu un Ag : este cazul celei mai răspîndite deficiențe imune (Cooper, 1983) a sistemului bursodependent, respectiv a deficitului selectiv de IgA, în care există frecvent anticorpi anti-anticorpi anticazeină. Precizăm că Ag din lapte (cazeina) trece prin tubul digestiv fără a întîlni elementul din rețeaua imună de care în mod obișnuit se leagă (IgA), dar organismul reacționează normal ; în cadrul rețelei apar în ser anticorpi anticazeină (Id) și apoi anticorpi antiId (anticorpi anti-anticorpi anticazeină) (Cunningham-Rudles, 1983). Această situație reprezintă un adevărat model experimental natural pentru studiul relațiilor Ag—Id—antiId.

— Există și alte situații în care dozarea antiId evidențiază relații normale în cadrul rețelei. De exemplu (Geha, 1982), dozarea de antiId după administrarea de toxină tetanică (Ag) este mai corelativă cu eficiența vaccinală decît dozarea de anticorpi antitoxină. Înseamnă că anticorpii anti-anticorpi antitoxină sînt un element de laborator mai important decît evidențierea anticorpului de tip Id.

— În cazul edemului angioneurotic dobîndit, asociat de obicei unei proliferări maligne a limfocitelor B, relația Id (limfocit B) — antiId (autoanticorp antilimfocit B) atestă prezența procesului patologic și explică prezența edemului, prin activarea complementului de către complexul imun format (Id—antiId) ; scoaterea din reacție a Id, adică înlăturarea limfocitelor B, duce la o evoluție favorabilă și un prognostic bun, sugerînd că antiId apare inițial ca element protectiv (Geha, 1985).

Efectele terapeutice. Pentru o mai exactă înțelegere a fenomenelor legate de relațiile Id—antiId folosite ca tratament în patologia imună (Koprowski, 1984), facem cîteva precizări.

În unele cazuri, tratamentul unor leucemii (des cu celule T) cu anticorpi monoclonali (AMC) formați împotriva unor antigene exprimate pe membranele plasmatice ale celulelor leucemice (de tip Leu-1) duce la distrugerea *imediată*, dar *tranzitorie*, a celulelor leucemice și, paralel, la remisiuni, tot tranzitorii ; AMC folosiți împotriva unor antigene tumorale sînt idiotipuri (Desforges, 1985).

În alte cazuri, legarea Id de tip antiLeu-1 (reamintim că Leu-1 este marker pentru celulele T) de celulele T leucemice nu se mai produce (nu se mai produce nici remisiunea amintită) ; fenomenul pare a fi datorit existenței de anticorpi antiId (față de Id) în serul bolnavilor. Anticorpii antiId inhibă activitatea antitumorală a AMC antiLeu-1, iar folosirea în timp de AMC antiLeu-1 devine ineficientă. Explicația : reacția dintre Id și antiId apare imediat după administrarea Id.

Utilizarea ca mijloc terapeutic a Id a fost propusă nu numai contra leucemiilor, ci și altor boli în care leziunile au la bază mecanisme imune. De exemplu, folosirea de anticorpi anti-antitireoglobulină ar avea efecte terapeutice majore în tratarea, la șoarecii Buffalo, a tiroiditei spontane.

În multe cazuri, administrarea de AMC de tip Id nu are efecte nici imediate, nici tranzitorii ; în schimb, *tardiv* (la 3—4 luni) apare o reacție

de distrugere a clonelor de celule leucemice. Se poate presupune că și această reacție este declanșată tot de administrarea de AMC de tip Id, dar nu poate fi pusă direct pe seama acestora pentru că dozele de AMC sînt relativ mici față de răspîndirea mare a antigenelor tumorale. Fenomene similare au fost evidențiate și pe cancere de colon cu metastaze multiple, mai ales în ficat (Koprowski, 1984). Explicația: răspunsul antitumoral a fost declanșat de Id, dar s-a efectuat prin antiId. În acest sens s-a dovedit că scăderea maselor tumorale sau leucemice se corelează perfect cu apariția (și izolarea) de anticorpi antiId față de AMC administrate. Dacă aceasta este realitatea atunci se poate presupune că administrarea de antiId — „homobodies" sau „imagini interne" ale antigenului — va declanșa o reacție mai stabilă și mai persistentă, cu legare de antigene și în final cu eliminarea lor, sau cu o anume reechilibrare a rețelei imune, cu consecințe clinice favorabile.

Presupunerile teoretice au beneficiat de aportul experimentului: la rozătoare, administrarea de antiId (obținut prin imunizări repetate cu AMC, produși după imunizare cu un marker antigenic de melanom) poate face imposibilă transmiterea tumorii la șoareci (Nepom, 1984).

Actualmente, în clinica umană s-a ajuns la folosirea antiId, începută printr-o protecție de tip vaccin contra unor agenți patogeni (Dreesman, 1985):

— Prin inocularea, la animale, de *Trypanosoma rhodesiense* s-au obținut anticorpi anti *T. rhodesiense*. Aceștia, prin tehnica hibridării (vezi p. 27), au fost injectați la alte animale, obținîndu-se anticorpi, adică anticorpi antiId, care au fost administrați ca „imagini interne" antigenice la animalele ce au suferit un proces de vaccinare cu antiId și implicit de protejare contra *T. rhodesiense*. Avantajul a fost că „memoria antigenică" a gazdei pentru antigenul de tip *T. rhodesiense* (oricum înregistrată în propriile idiotipuri) a fost sensibilizată nu cu antigen, ci cu antiId. În aceste condiții, riscul de îmbolnăvire a fost practic inexistent.

— Administrarea de antiId (Ab-2) față de anticorpi (Ab-1) obținuți prin imunizarea cu *Schistosoma mansoni* (Ag) conferă o protecție de vaccin, de circa 50—80% (Grzych, 1985). Efectul protectiv față de *S. mansoni* este realizat de Ig (Ab-3) apărută *in vivo*, care are efect citotoxic pentru agentul patogen.

— Efecte protective similare le poate avea și antiId față de Id ce leagă virusul hepatic de tip B (Farid, 1985).

Se pare că cea mai mare eficacitate o are folosirea de antiId în boli tumorale și „autoimune":

Astfel, la oameni cu tumori hepatice, folosirea corectă a unor preparate antiId a condus la distrugerea celulelor tumorale și la o remisiune de peste 2,5 ani (Order, 1984).

Probabil că la bolnavii de hemofilie, care au autoanticorpi împotriva factorului VIII al coagulării, tot factorii antiId (apăruți după administrarea intravenoasă a unor doze mari de Ig) au acționat favorabil. Este vorba de o situație întîlnită des în purpure trombocitopenice, neutropenii și miastenia gravis; ameliorarea rapidă în aceste cazuri a fost corelată cu dispariția rapidă prelungită a autoanticorpilor respectivi (Sultan, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Se citează (Isenberg, 1984) șase bolnavi de LES la care injectarea de antiId a produs ameliorarea stării clinice ; la animale s-au raportat supraviețuiri importante. Mecanismul ameliorării simptomatologiei în aceste cazuri a fost pus pe seama supresiei Id de către antiId ; același efect a fost obținut și prin utilizarea de IgG (Abdou, 1984).

Tot prin antiId se pare că se produce „toleranța" în transplantul „imunosupresat" prin ciclosporină : administrarea imunosupresorului permite apariția de celule T_s antiId față de celulele T_H antitransplant (Id), transplantul fiind considerat antigen (Lancaster, 1985).

Mecanisme asemănătoare se întîlnesc și în supresia antiId a răspunsurilor „alergice" de tip IgE la atopici (Farid, 1985).

CAPITOLUL 22

Modularea nonantigenică (endocrino-metabolică) și interrelațiile imunoendocrine*

„Fiecare dintre noi a învățat *gloria independenței*. Acum să învețe fiecare *gloria interdependenței*".

Franklin Delano Roosevelt

Celulele ce aparțin SI pot fi influențate, modulate, prin ceea ce se numește, în cadrul circuitului informațional, *zgomot de fond* (Bălăceanu, 1975), adică factori ce nu aparțin informației antigenice. Aceștia pot fi factori endocrinometabolici și nervoși**. Factorii în cauză nu schimbă funcția de bază, nu modifică tipul de reactivitate a unei celule imune. De exemplu, hormonii nu inhibă specific activitatea unei celule B, capacitatea ei de a se transforma blastic și de a sintetiza anticorpi, așa cum o inhibă factorii supresori (de ex., T_s3F). Prin modificările energetice și metabolice ale celulelor pe care le induc (vezi și cap. *Integrare endocrină*, vol. I), hormonii au capacitatea de a interfera funcționalitatea cantitativă a SI (Martin du Pan, 1983, 1984)***.

Ontogenia SI, în cursul căreia se formează rețeaua imună cu relațiile idiotip—antiidiotip, nu pare a fi determinată de relația energetică celulară; hormonii însă, care modulează metabolismul celular implicat în relațiile Id—antiId, pot fi considerați ca factori a căror activitate se intersectează cu cea a rețelei imune (Perețianu, 1985 c, vezi și p. 342). Sub acest aspect, capacitatea funcțională a celulelor SI este dependentă de doi factori principali:

— de reactivitatea față de Ag, în primul rînd față de cele self, reactivitate care nu depinde de sistemul endocrin sau de cel nervos;

— de integrarea energeticometabolică a celulelor componente ale SI în organizarea întregului organism, integrare care depinde de relațiile complexe endocrinonervoase.

Pentru celulele SI, prezența în cantitate optimă a unor factori hormonali va determina o funcționalitate optimă; modificări ale hormonilor în sensul creșterii sau descreșterii lor vor genera modificări corespunzătoare ale metabolismului celulelor SI, dar nu modificarea sensului activității lor.

---

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în bibliografia generală, la sfîrșitul secțiunii V.

** Prezentăm numai relațiile imunoendocrine pentru că informația prelucrată de cele două sisteme (SI și SE) este de același tip: informație biostructurală; sistemul nervos prelucrează informații de tip energetic cuantic.

*** Influențarea nonantigenică a sistemelor endocrin și nervos tinde să fie infirmată de unele cercetări recente. Acestea au permis să se presupună că SI al idiotipurilor are capacitatea de a lega structuri hormonale (hormoni peptidici). Este un fapt ce sugerează că relația dintre Id și hormon ar fi o relație Id — antiId, adică o relație de tip imunologic (vezi p. 180). Influența de tip antigenic a hormonilor asupra celulelor SI și asupra exprimării funcționale a acestora este limitată; totuși, se pot cita hormoni steroizi, PG E, care au capacitatea de a scădea exprimarea pe membrană a unor molecule codificate în MHC, a moleculelor Ia (Steinberg, 1984). Nu este lămurit dacă fenomenul este legat de un tip de Ag sau poate duce la modificări de reactivitate strict specifică îndreptate către un anumit Ag (se știe că reexprimarea neadecvată a moleculelor Ia, glicoproteine MHC de clasa II poate fi un element în patogenia unor afecțiuni imune (vezi p. 297).

Tabelul

Efecte ale hormonilor și ale altor factori

Datele prezentate în acest tabel își au sursele în următoarele lucrări: Talal, 1978; Roubinian, 1977, 1979; Berczi, 1984; Grossman, 1984; Israel, 1984; Lissoni, 1984; Lucas, 1984; Martin du Pan, 1983, 1984; Blalock, 1985;

Factor metabolic Hormon	Efecte asupra elementelor sistemului imun							
	Timus (vol.)	Leucocite (nr. total)	T_H	T_S	T_C	B	PMN	Alte efecte
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hormoni tiroidieni	↑	↑	↑	?	↑	↑	↑	
Hormoni steroizi:								
— glucocorticoizi	↓	↓, ↓l	↓	↑		↓, ↑ IgG	↑nr. ↓F	↓IL—2 ↓RFc ↓MØ
— mineralocorticoizi								
— estrogeni	↓	?	?	0		↑ IgA, G		↓catab. CI
— progesteron				↑				
— testosteron	↓	↑	?	↑				↑CP ↑IL—2 ↑catab. CI
Substanțe opiacee:								
— endorfine		↓capac. transf. blastică		↑răsp. la ConA			↓nr. ↑chem.	↓MØ ↑↓NK
— metenkefalină								
Eustressul (postexercițiu)			↓nr. ↓F	↓	↓nr. ↓F ↓F, K	↓Ig		↓IL—12
Factori de creștere								
Hormoni peptidici:								
— GH	↑	↑	↑	?	↑	↑	↑	↑ODC, ↑α-timidină
— PRL	0	0	?	?	↑	?		
— TSH								

22.I

metabolici asupra funcționalității sistemului imun

Curtiss, 1981 a,b; Goodwin, 1981; Bhathena, 1982; Comșa, 1982; Kimberly, 1983; Wira 1983; Anonim, 1984; Mendoza, 1984; Nisula, 1984; Perris, 1984; Simion, 1984; Steinberg, 1984; Van Epps, 1984; Ahn, 1985; Pereţianu, 1985 a. Olariu, 1985; van Fürth, 1986)

Implicații clinice			Observații
Boli cu fenotip „autoimun"	neoplazii	Funcție antiinfecțioasă	
10	11	12	13
profilactic-astm	↑capacitate rejet	protector	efect mediat și de timus și CSR
efect terapeutic benefic	efect terapeutic benefic	↓după administrare	prin cAMP-glucagon în stress : supresor
			adm. i.m. : 1 μg/zi : stimulare SI, 1 mg/zi depresie SI
↑LES, PR	↑în neo-estro-dep. efect terapeutic în neo-andro-dep.	mai ales OGI, OGE (prin IgA)	în sarcină supresiv
	efect terapeutic anti-estrogenic	↓	în sarcină supresiv
↓în tiroidita Hashimoto, LES, SA, AH —rol terapeutic	↑în Neo-andro-dep. ↓în Neo-estro-dep.		agent terapeutic în „autoimunitate"-danazol
	↑capacitate proliferativă	proinfecțios	prin receptori opiacei, mai ales în stress
		protector?	prin cAMP (CA); deshidratare, demarginație, tranzitor
	favorizează proliferările		
favorizează arterite bloc prin HYX	poate întreține creșterea cel. colon, pulmon	protector antiinfecțios	proinflamator; efect prin SM, timus; antagonist gCSR
favorizează artrite bloc prin BrK	favorizează cancer de sin		în prezența receptorilor opiacei-cancer
			prin hormoni tiroidieni

Tabelul 22.I

1	2	3	4	5	6	7	8	9
— LH/FSH								↑incorporare H^3-timidină
— ACTH						↓Ig		↓Lk
— Insulină					↑	?	↑	
— Glucagon		↓	↓F ↓LMIF				↑nr. ↓F	
— PTH							↑nr.	
Catecolamine			↓LMIF?		↓		nr.	lizozim
Melatonină								↑NK la 2h ↓NK la 6h
Lipide : VLDL, LDL, LDL— In			↓?	↑?	↓?			
— HDL			↑?					
Prostaglandine : — E — F			↑?	↑?				
Colesterol alimentar								
Vitamine : — A					↑			↓ODC în G ↓S (DNA) ↓RFc
— E					↑			↓Încorporare H^3-timidinei

Ig = imunoglobuline ; SM = somatomedine ; BCGF = factor de stimulare a creşterii limfocitelor B ; DM = diabet zaharat ; SI = sistem imun ; IRC = insuficienţă renală cronică ; HPTH = hiperparatiroidism, dep. = dependent ; chem = chemotactism ; G = faza G în mitoză ; S = faza S în mitoză. T_H = limfocit T, ↓ = scăzut, MO = macrofag, IL- = interleukina —, 0 = efect nul, CI = complexe imune, CP = celule ODC = ornitin decarboxilaza, tim. = timozina ? = subiect încă controversat, Lk = limfokină, GH = foliculostimulent, ACTH = hormon corticotrop, CSR = corticosuprarenală, cAMP = ciclic adenozin mo- SA = spondilită anchilozantă, AH = anemie hemolitică, OGI, OGE = organe genitale interne, externe ;

Scanned with OKEN Scanner

(continuare)

10	11	12	13
			prin hormoni sexoizi
			prin gCSR ; prin el struct. BCGF-like
	efecte opuse în funcție de sistemul experimental	efect protector ; frecvent infecții în DM, obezitate	prin cGMP (PK—C) limfocitele în repaus nu au RINS și Rglucagon
	inhibă (prin cAMP)	scăzută : în glucagonom, IM, IRC, HCr, gCSR	favorizează efectul gCSR produce demarginație leucocite
		scăzută în hipocalcemie și în HPTH	
implicat în boli ca astmul bronșic			demarginație în pool-ul circulant
		scăzută în IRC	efect supresor *in vivo*
			efect stimulator *in vivo*
	creștere în cancere diseminate	mai ales în b. Hodgkin	prin cAMP
		scade	prin cGMP
			efect antiRLDO
			efect antiRLDO

PK—C = proteinkinaza C ; RINS = receptori pentru insulină ; R gluc. = receptori pentru glucagon ; dism ; Hcr = hepatită cronică ; RLDO = radicali liberi derivați din oxigen ; i.m. = intramuscular ; helper, T_S = limfocit T supresor, B = limfocit B, PMN = polimorfonucleare neutrofile, ↑ = crescut, ↓ = progenitoare, F = funcție, NK = limfocite natural killer, K = limfocite killer, Con A = concanavalină A, hormon de creștere, PRL = prolactina, TSH = hormon tireotrop, LH = hormon luteinizant, FSH = hormon nofosfat, cGMP = ciclic guanozinmonofosfat, LES = lupus eritematos sistemic, PR = poliartrită reumatoidă ; CA = catecolamine, HYX = hipofizectomie, BrK = bromcriptina, gCSR = glucocorticoizi, l = limocițe

Vom prezenta două aspecte ale corelațiilor endocrinoimunologice:
a) influențe ale hormonilor și altor factori metabolici asupra capacității funcționale a celulelor sistemului imun și
b) interrelații structurale între elemente ale sistemului endocrin și cele ale sistemului imun.

I. INFLUENȚE ALE HORMONILOR ASUPRA FUNCȚIONALITĂȚII CELULELOR SISTEMULUI IMUN

Pentru a înțelege modalitățile de reacție celulară la acțiunea hormonală este necesară înțelegerea mecanismului general de acțiune a hormonilor. Pe scurt*, la nivelul celular hormonii acționează:
— prin stimularea membranei celulare, generînd în celulă „mesageri secundari";
— direct la nivel nuclear, modificînd raportul enzimatic în favoarea uneia sau alteia din funcțiile celulare (în sensul cantitativ, nu calitativ).
Majoritatea hormonilor acționează membranar, prin modificarea raportului dintre adenilat ciclază (AC) și guanilat ciclază (GC) (fig. 20.41). Raportul dintre componentele formate prin acțiunea acestor două enzime (raportul ciclicnucleotidic dintre cAMP/cGMP este esențial pentru activarea funcțională a celulelor SI (vezi și comentariul de la p. 90). Creșterea factorilor ce determină cantități mari de cAMP conduce la inhibarea funcțională a celulelor helper și efectoare și la stimularea funcțională a celulelor supresoare; pe aceeași cale, se produce scăderea factorilor care generează cGMP.

Hormonii care acționează la nivel nuclear sînt cei steroizi și tiroidieni; primii (glucocorticoizi, mineralocorticoizi și sexoizi — androgeni și estrogeni) acționează printr-un intermediar, un receptor citoplasmatic; ultimii (tiroxina) acționează, după monodeiodinare, direct la nivel nuclear; ambele activează anumite lanțuri de DNA, cu formarea unor proteine care au acțiune asupra metabolismului celular (în sens anabolic sau catabolic).

Acțiunile și modificările pe care factorii hormonali le induc la nivelul celulelor sînt prezentate integrativ în tabelul 22.I.

II. INTERRELAȚII STRUCTURALE ÎNTRE ELEMENTELE SISTEMULUI ENDOCRIN ȘI SISTEMUL IMUN

De curînd s-au descris și interrelații de ordin structural, între endocrinologie și imunologie, interrelații care, într-o anumită măsură, modifică noțiunile clasice de independență dintre cele două sisteme (SE și SI). Mai mult, există chiar argumente care par a sugera că sistemul de hormoni peptidici (și chiar și cei steroizi) aparțin rețelei imune.

* Vezi *Tratat de fiziopatologie*, vol. I. cap. *Integrare endocrină*.

Multiplele relații dintre imunologie și endocrinologie (care își au originea, pe de o parte, în punerea la punct a tehnicilor de radioimunodozare — RIA — a hormonilor și, pe de altă parte, în implicațiile patogenice imune în afectarea unor glande endocrine) au dus la crearea unei discipline intermediare: imunoendocrinologia; conținutul ei a sugerat cercetări care să explice fenomene de endocrinologie în lumina noilor achiziții de imunologie (tabelul 22.II).

Tabelul 22.II

Interacțiuni morfofuncționale între sistemul imun și cel endocrin

A. Asemănări funcționale în mecanismul de legare a informației:
   — între recepția și preluarea hormonilor
   — între Ag și complexul Ag — Ig (funcții operante în etapele I și III ale funcționalității SI)

B. Corelații legate de funcția de prezentare, de MHC:
   1. Corelații structurale și fiziologice dintre proteinele MHC și recepția hormonală
   2. Corelații clinicopatologice legate de:
      — boli endocrine cu patogenie imună legată în special de MHC
      — deficitul de 21-hidroxilază (genă nonimună din MHC)

C. Corelații legate de sistemele de reglare imună:
   1. Interacțiuni endocrinoimunologice legate de modificări ale mecanismului balanței clonale (a raportului helper/supresor) prin modificarea raportului metabolic dintre anabolism (cGMP) și catabolism (cAMP)
   2. Corelații între teoria rețelei imune și endocrinologie prin:
      — prezența fiziologică a autoanticorpilor (naturali) antihormon în structura rețelei Id (hormon) — antiId (anticorp antihormon)
      — prezența anticorpilor antireceptor în cadrul rețelei Id (receptor) — antiId (anticorp antireceptor)
      — prezența de anticorpi antiId cu acțiune prohormonală

A. Asemănări funcționale în mecanismul de legare a informației

Una din cele mai frapante asemănări între sistemul imun și cel endocrin este reprezentată de mecanismul de legare a Ag, respectiv a hormonului. Ne referim la fenomenele de „capping" (migrarea receptorilor la un pol al celulei) și de internalizare a complexelor astfel formate: Ag —Ig—receptor pentru regiunea Fc a Ig (RFc), respectiv a complexului hormon-receptor hormonal. Toate aceste fenomene au loc printr-un proces de „rozetare" a membranelor trilamelate (de modificare a curburii membranelor prin eliminarea, din acestea, a acizilor grași din poziția doi a lecitinei și apoi de endocitare (sau internalizare) (Lucy, 1975; Bretchler, 1984).

Aceste procese sînt urmate de reciclarea receptorului, hormonal sau pentru regiunea Fc a Ig, chiar a receptorilor pentru diferite alte molecule, de exemplu, pentru lipoproteine (Brown, 1980); în multe cazuri, reciclarea receptorilor este urmată de mobilizarea celulară (de mișcare) (Bretcher, 1984; Carpentier, 1984), fenomen caracteristic numeroaselor tipuri de celule ce alcătuiesc SI.

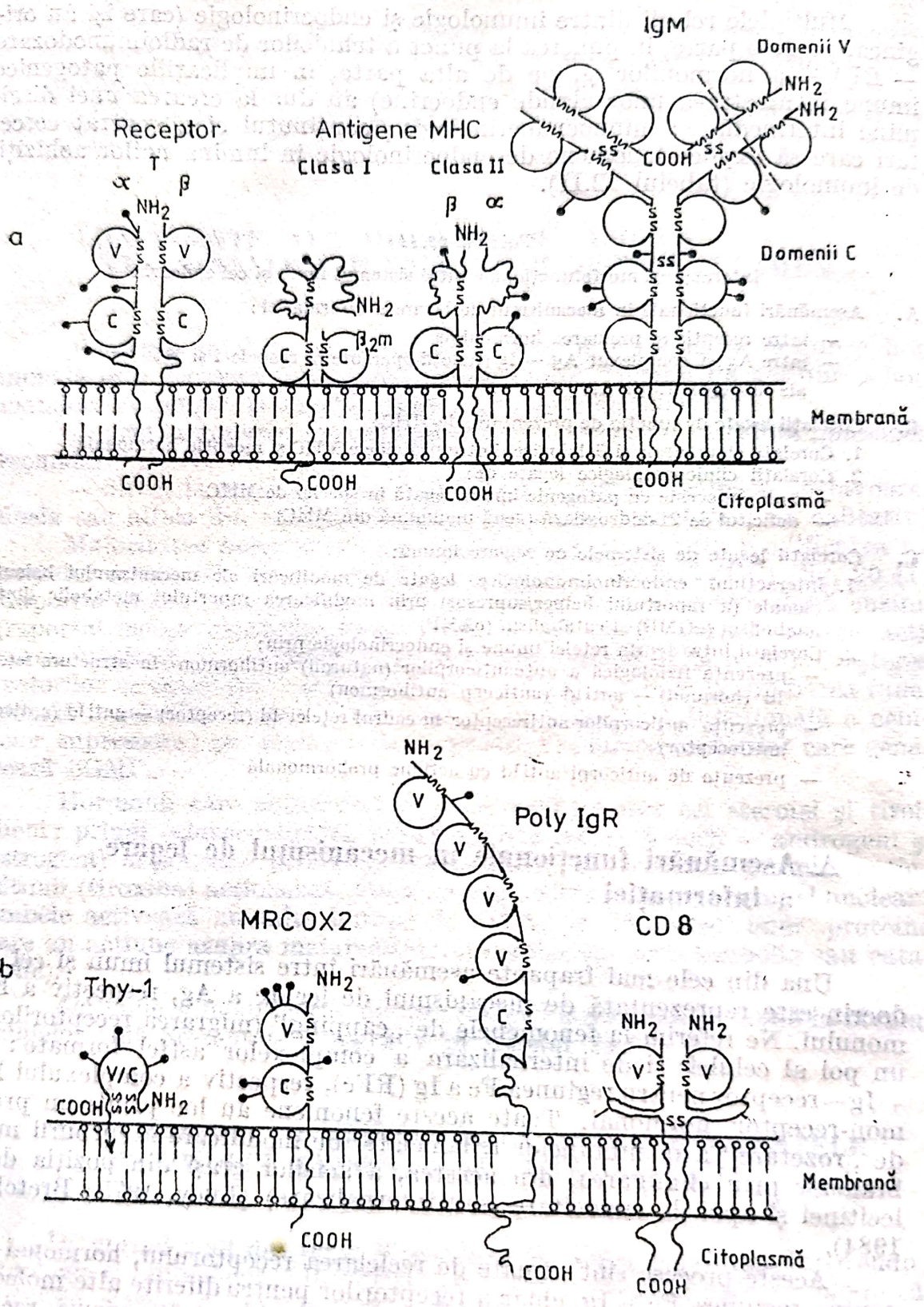


Fig. 22.1. — Structura moleculelor membranare Ig-like.
(modificat după Jensennius, 1982; Yanagi; 1984; Hendrick, 1984; Williams, 1985).

a. Molecule implicate în recunoașterea antigenică :
- receptorul pentru antigen al limfocitului T, adică complexul Ti cu lanțul α și β ;
- glicoproteinele codificate în MHC de clasa I (HLA-A, B, C), cu lanțul transmembranar și cu molecula de β-2-microglobulină (β-2-m) ;
- glicoproteinele codificate în MHC de clasa II (HLA-D/ /DR), cu lanțurile α și β ;
- Ig, prototip IgM.

b. Molecule care nu sînt implicate în recunoașterea antigenică ;
- antigenul Thy(0)—1 : cu un singur lanț — se găsește pe celule : timocite, neurale, fibroblaști, pericite ;
- antigenul MRC OX — 2 — se găsește pe celule epiteliale dendritice.

Moleculele din aceste două categorii au rol în diferențierea limfoidă (?)
- receptorul Poly-Ig-R, pentru Ig ce trec prin transcitoză în lumen, formînd Ig secretorii (IgA) ;
- antigenul CD8 are rol în activarea limfacitară ; pare a reprezenta molecule T8/-Leu-2 (vezi markeri, p. 62),

Prezența unui număr diferit de molecule cu structură asemănătoare trădează un proces evolutiv care pare a pleca de la o structură primordială (o jumătate de domeniu) (ca la calmar, specia *Loligo*), pentru a se forma un domeniu întreg, apoi o structură de lanț L-like, și, în fine, structuri mai largi. Pare, deci, că o structură L-like este obligatorie pentru recunoașterea imună.

Din structurile enumerate în figură, cele cu un singur lanț (antigenul Thy-1 și β-2-microglobulina) au cele mai mari șanse de a fi privite ca fiind evoluate direct din domeniul primordial. Un alt element în structura unui presupus domeniu primordial ar trebui să fie necesitatea prezenței unor structuri intricate între tipul de constituție C și V. Acest criteriu pare să fie prezent numai la nivelul moleculei Thy-1, care este și singura moleculă cu un domeniu ce poate exista singură la nivelul membranei celulare. Este probabil ca dintr-o structură ambiguă, amorfă, de tip V/C să se fi dezvoltat structuri de tip V și C ; β-2-microglobulina are un singur domeniu care se calchează perfect pe modelul C, în timp ce Thy-1 prezintă o secvență de tip C cu o aranjare de tip V.

Se pare că rolul unui astfel de domeniu primordial ar fi fost nu cel de recunoaștere imună legată de liganzi specifici (fenomen apărut, probabil, mai tîrziu filogenetic), ci ar fi fost legat de fenomenele de incompatibilitate celulară — ca la plante sau nevertebrate, pentru că structuri de tipul Thy-1 sînt necesare pentru un anumit tip de contact, deci o anumită interacțiune între celule de același tip genetic (vezi p. 25). Pare, deci, că din domeniul primordial au evoluat două linii principale de structuri și de funcții, legate de recunoaștere și de contact direct. Este însă clar că moleculele puse în evidență pe membranele celulare umane și ale altor mamifere au apărut filogenetic destul de tîrziu, pentru că nu se găsesc pe celule embrionare foarte tinere și pentru că se găsesc pe celule, precum celulele nervoase, apărute mai tîrziu filogenetic, sub forma unor structuri protonervoase, la nevertebratele pluricelulare ; este cazul antigenelor Thy-1 și MRC—OX-2. În afara acestor molecule, se pare că domenii Ig-like se găsesc și pe receptorii hormonali și în structura superoxiddismutazei (SOD).

Scanned with OKEN Scanner

B. Corelații legate de funcția de prezentare, de MHC

1. *Fenomenul de prezentare a Ag* este legat de sistemul de proteine MHC; acestea par a fi implicate și *în recepția hormonală.*

Produșii genelor MHC de clasa I (HLA-A, B, C) se găsesc pe membranele tuturor celulelor nucleate din organism (Krenski, 1983); blocarea acestor glicoproteine cu anticorpi monoclonali (AMC) sau cu anticorpi antibeta$_2$-microglobulină duce la abolirea funcției de legare a unor hormoni de receptorul specific (Simonsen, 1983). De exemplu, scade legarea insulinei, a glucagonului, a somatostatinei și a factorului de creștere epidermală (EGF = *epidermal growth factor*). În contrast cu acest fenomen, blocarea cu AMC a produșilor genelor MHC de clasa II (HLA-D/DR), care se găsesc numai pe suprafața unor celule din SI, nu influențează în nici un fel legarea hormonală. Concluzia: produșii genelor MHC de clasa I sînt legați într-un anumit fel (structural sau funcțional) de receptivitatea hormonală. Se afirmă (Simonsen, 1983), că lanțul lung al proteinei de clasa I ar fi component al receptorului pentru insulină, ar forma lanțul scurt al acestui receptor — care este format, ca și glicoproteinele codificate în MHC, ca și Ig (libere sau legate de membrane), din două lanțuri legate prin punți disulfidice (Williams, 1985) (vezi și fig. 22.1). Acest fapt sugerează originea filogenetică comună a receptorilor membranei, aparent atît de diferiți (fig. 22.2).

Observația că celulele Daudi (o linie celulară de limfom Burkitt) nu conțin nici receptori MHC de clasa I, nici receptori pentru insulină a sugerat că în unele forme de rezistență insulinică (obezitate, acantosis nigricans) ar exista modificări ale sistemului MHC și ale SI (Fehlmann, 1984).

Corelația de tip structural amintită a fost observată în special pentru hormoni care acționează în sens anabolic proproliferativ (insulină, EGF). Această corelație poate fi extinsă în sens funcțional pentru că factorii care stimulează proliferarea limfocitară (IL-1, IL-2, IL-3) acționează prin mecanisme similare cu cele ale hormonilor proanabolizanți, adică prin recent pus în evidență *sistemul proteinkinazei C* (fig. 20.48) (Nishizuka, 1984; Farrar, 1985, a, b)*. S-a sugerat (Gossage, 1985) că anumite structuri membranare receptoriale (de exemplu, receptorul pentru TSH de pe celulele tiroidiene) (fig. 22.3) ar avea părți comune cu glicoproteinele de clasa II; fenomenul ar putea sta la baza unor modificări legate de reexprimarea neadecvată a genelor MHC. Urmarea: generarea de răspunsuri imune neadecvate și de Ig cu rol funcțional diferit și cu urmări clinice dintre cele mai diverse, în funcție de relația cu receptorul TSH.

2. Sistemul imun este legat de endocrinologie și metabolism și prin *prezența unor gene nonimune în MHC.* Aceste gene codifică factori care determină diferențierea unor organe endocrine, de exemplu, testiculul

---

* Stimularea proliferării este interferată nu numai de factorii proliferativi ai organismului, ci și de anumite virusuri oncogene, care acționează similar, prin sistemul fosfatidil-inozitol, diacilglicerol, proteinkinaza C (Farrar, 1985 a, b).

Scanned with OKEN Scanner

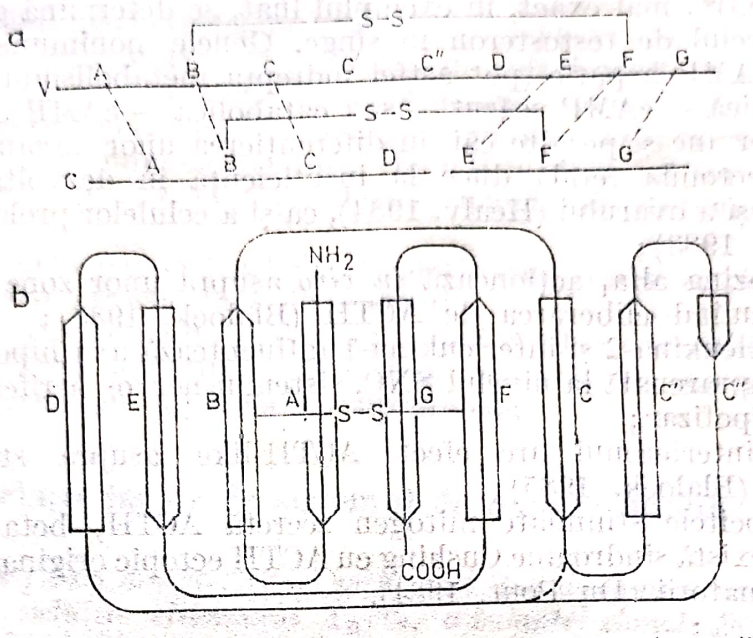


Fig. 22.2. — Criteriu biochimic pentru definirea structurii de domeniu Ig-like.

O structură Ig-like este considerată acea organizare de aminoacizi cu domenii de aproximativ 100 de aminoacizi aranjați conform figurii. S-a observat că modalitatea de pliere a acestor lanțuri poate urma două modele : **a.** modelul lanțului variabil (V), cu cîte 8 regiuni, și **b.** modelul lanțului constant (C), cu cîte 7 regiuni, unirea dintre pliuri făcîndu-se printr-o punte disulfidică (—S—S—), element esențial în alcătuirea lanțului ; un alt element esențial este dispoziția antiparalelă a lanțurilor. De menționat că, chiar și în lipsa unei veritabile variabilități, în condițiile unei dispoziții antiparalele a lanțurilor, orice lanț cu o dublă legătură —S—S— și 8 regiuni poate fi considerat V-like și orice structură cu 7 regiuni și o dublă legătură —S—S— poate fi considerată C-like. În acest sens s-au descris moleculele Ig-like prezentate în figura 22.1.

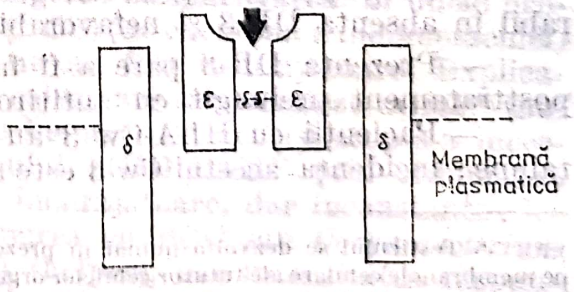


Fig. 22.3. — Structura receptorului pentru TSH ca probă a relațiilor strînse dintre diferitele structuri receptoriale membranare (receptor pentru hormon, receptor pentru antigen = imunoglobuline) (modificat după Farid, 1985).

Receptorul TSH are o structură Ig-like, adică prezintă două tipuri de lanțuri (grele = δ și ușoare = ε). Lanțurile se găsesc legate de membrana plasmatică prin regiuni intracitozolice, transmembranare și extracelulare. Structura de ligand specific (legare specifică de TSH — săgeata) este asigurată de lanțurile și de integritatea dublei legături disulfidice (—S—S—). Structura receptorului pare a fi însă mai complexă pentru că s-a sugerat că cele două lanțuri δ sînt încolăcite unul în altul în porțiunile lor intracitozolice.

(Morling 1983)*; mai exact, în exemplul luat, se determină greutatea testiculară, nivelul de testosteron în sînge. Genele nonimune controlează nivelul de cAMP hepatic (pot astfel îndrepta metabolismul hepatic spre calea anabolică — cAMP scăzut — sau catabolică — cAMP crescut.

SI intervine şi pe alte căi în diferenţierea unor organe endocrine:

— timectomia fetală duce la insuficienţă în dezvoltarea corticosuprarenalei şi a ovarului (Healy, 1984), ca şi a celulelor prolactinice (Martin du Pan, 1983);

— timozina alfa$_1$ acţionează *in vivo* asupra unor zone din sistemul nervos, stimulînd eliberarea de ACTH (Blalock, 1985);

— interleukina-2 şi interleukina-1 influenţează axa hipotalamo-hipofiză-corticosuprarenală la nivelul SNC, sistemul nervos periferic sau direct la nivelul hipofizar;

— alfa-interferonul are efect ACTH-like asupra steroidogenezei suprarenalei (Blalock, 1985);

— limfocitele stimulate mitogen secretă ACTH, beta-endorfine şi chiar CRH (există sindroame Cushing cu ACTH ectopic originar din pseudotumori inflamatorii (Du Pont, 1984).

Se ştie că:

— genele MHC de clasa II controlează tipul responder/nonresponder faţă de un Ag (2 ème Forum, 1984);

— genele MHC de clasa I determină respingerea grefelor (Krensky, 1983) prin intermediul T_c.

Aceste fapte au stat la baza cercetării segregării anumitor haplotipuri HLA (prezenţa lor semnificativă statistic) în unele afecţiuni cu componentă imună, printre care şi numeroase boli endocrine (Volpé, 1981).

De exemplu:

— în diabetul zaharat insulinodependent se constată prezenţa în proporţie crescută a haplotipurilor DR-3 şi DR-4;

— în boala Graves—Basedow există o asociere semnificativă cu DR-3 şi B-8 (Weetman, 1984);

— în tiroidita autoimună, cu DR-5;

— în mixedemul primar, cu DR-3.

— în tiroidita subacută (virală) cu HLA-Bw-35.

În practica clinică, prezenţa semnificativ statistică a unui HLA a început să devină factor pentru stabilirea prognosticului şi a evoluţiei bolii. De exemplu, în boala Graves—Basedow:

— Prognosticul hipotiroidismului postradioterapie pare a fi favorabil în absenţa DR-3 şi nefavorabil în prezenţa DRw6 (Althaus, 1984).

— Prezenţa DR-3 pare a fi factor de risc crescut pentru recidivă posttratament prelungit cu antitiroidiene de sinteză (Weetman, 1984).

— Pacienţii cu HLA-Cw 3 au un risc crescut de a dezvolta exoftalmie; incidenţa acestui Cw 3 este semnificativ scăzută la hipertiroidieni

---

* Testiculul se dezvoltă numai în prezenţa cromozomului Y, care determină apariţia pe membranele celulare ale tuturor celulelor organismului a unui Ag ce aparţine sistemelor minore de histocompatibilitate; acest Ag a fost denumit H—Y; gonada primordială, ambisexuată, se dezvoltă numai în prezenţa acestui Ag, dar dezvoltarea sa spre testicul este condiţionată în primul rînd de mediul înconjurător („microenvironment") adecvat şi specific pentru diferenţierea testiculară (Steinberger, 1980).

fără exoftalmie (Schernthaner, 1977). Un aspect interesant referitor la complexul de gene MHC este prezența, în cadrul acestora (lîngă HLA-B) (fig. 17.2), a genei care codifică 21-hidroxilaza — enzimă implicată în sinteza cortizolului, hormon cu o marcantă acțiune asupra celulelor imune. Acest fapt a determinat cercetarea HLA-B în deficitul total și parțial de 21-hidroxilază: în cadrul hiperplaziei congenitale de suprarenală (Lerner, 1984).

— în forma parțială a bolii, haplotipurile B-5 și B-14 sînt prezente într-un procent crescut față de martori;

— în forma totală de boală, haplotipul B-40 este semnificativ crescut;

— frecvența haplotipului B-47 este crescută, iar cea a B-8, scăzută în ambele forme de hiperplazie suprarenală.

C. Corelații legate de sistemul de reglare imună

1. *Modificări ale factorilor hormonali pot duce la schimbarea raportului dintre celulele sistemului* T_H/T_S, *a balanței clonale*. Factorul comun al acestor schimbări este modificarea raportului dintre catabolism și anabolism, prin modificarea raportului cAMP /cGMP:

Creșterea nivelului cAMP în celulele mature, efectoare, ale SI duce la scăderea capacității de reechilibrare a rețelei după stimularea cu un Ag (rezistență la infecții scăzută); același fenomen poate fi produs de scăderea nivelului cGMP (Martin du Pan, 1983; Perețianu, 1982, 1983b, 1985 a,b,c). Relațiile metabolice ale balanței clonale, prin modularea raportului catabolism/anabolism la nivelul celulelor SI, pot restaura funcția de „supraveghere" imună a altor populații celulare ale organismului, cu referință specială la cele tumorale; în multe forme de neoplazii există o evidentă creștere a cAMP intralimfocitar; substanța cea mai des implicată în creșterea acestui mesager secundar este prostaglandina (PG) E. Sursa PG E poate fi:

— însăși celulele tumorale; în aceste condiții, există o scădere locală a funcționalității imune, generată de controlul strict local al neoplaziei; efectul „la distanță" poate fi datorat creșterii considerabile a concentrațiilor de PG E;

— macrofagele, stimulate neadecvat pentru funcționalitatea SI de de către factori serici tumorali.

Acestea au fost faptele care au sugerat administrarea, în unele neoplazii, a inhibitorilor de PG-sintetază (PGS) (de exemplu, a indometacinei) (fig. 22.4); rezultatele tratamentului nu au fost încurajatoare. Explicația: inhibarea PGS nu este, probabil, calea care să stimuleze cGMP* (necesar în exercitarea funcției limfocitare helper). Cu același scop s-a încercat creșterea farmacologică a raportului cGMP/cAMP prin stimularea cGMP (fig. 22.5). Rezultatele au fost încurajatoare, dar inconstante; levamisolul, unii factori timici, vaccinarea cu BCG sau *Corynebacterium parvum* stimulează funcția limfocitară (helper), dar intensitatea răspunsului imun scade după o perioadă de timp la valorile inițiale.

* Amintim că pe linia mesagerilor secundari proanabolici a fost izolat sistemul proteinkinazei C, care pare a fi mai important decît sistemul cGMP (Nishizuka, 1984).

S-a încercat clarificarea acestor eşecuri (Pereţianu, 1983 a,b) şi s-a dedus că în cursul exercitării funcţiei lor, celulele „cGMP pozitive" descărcînd PG E (prin mecanism feedback) (fig. 19.7) pot produce: scăderea raportului cGMP/cAMP şi activarea limfocitelor T_s (singurele ce-

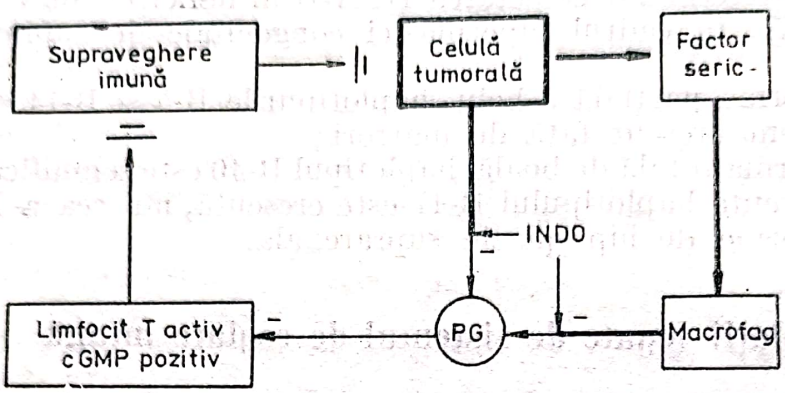


Fig. 22.4. — Administrarea de substanţe inhibitoare de prostaglandin sintetază în neoplazii.

lule mature „cAMP pozitive"). Aceste considerente au permis elaborarea unei noi strategii în modularea metabolică anticanceroasă, prin administrarea, concomitentă, de imunostimulatoare, adică de stimulatoare ale sistemului cGMP, şi de inhibitori ai PGS, adică inhibitori ai cAMP (fig. 22.6). Pe termen lung, rezultatele par încurajatoare, pentru unele sisteme experimentale (Goodwin, 1981).

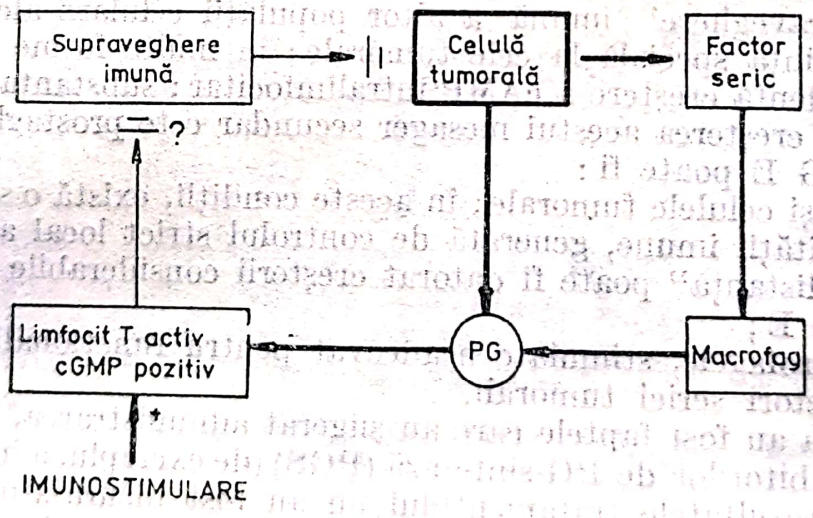


Fig. 22.5. — Administrarea de substanţe stimulatoare ale cGMP în neoplazii.

Determinarea raportului T_H/T_s reprezintă unul dintre instrumentele cele mai folosite de cercetarea funcţiei imune în bolile endocrine; de exemplu, în diabetul zaharat (Shimizu, 1984), în boala Graves—Basedow sau în boala Addison (cu anticorpi anticorticosuprarenală) (Volpé, 1981).

Un aspect particular al reglării raportului T_H/T_s este întîlnit în sarcină, în care s-a observat creşterea funcţiei T_s (fig. 22.7), scăderea formării diverşilor autoanticorpi, decelaţi în diferite situaţii patologice, şi

ameliorarea simptomatologiei dependente de prezența lor, pînă la remisie (spontană!). De exemplu, se ameliorează hipertiroidismul cu Ig stimulatoare ale tiroidei (TSI), hipotiroidismul cu Ig blocante ale funcției tiroidei (Nelson, 1975), a tiroiditei autoimune ș.a. Ameliorarea se observă

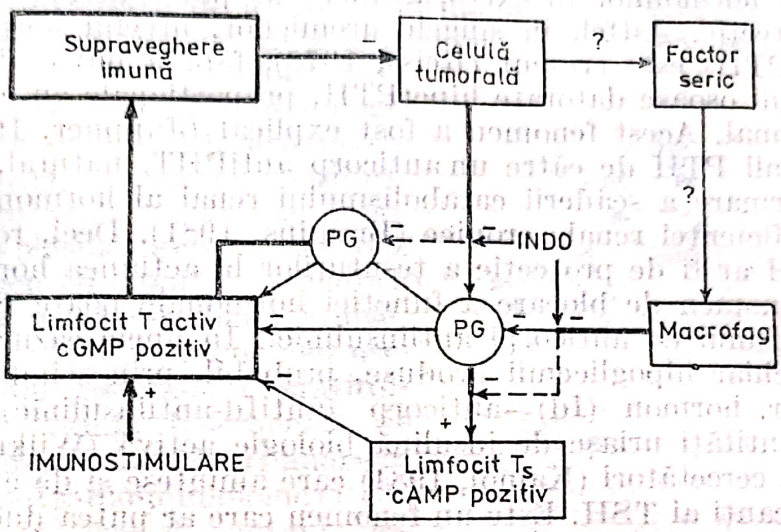


Fig. 22.6. — Administrarea concomitentă de substanțe imunostimulatoare și blocante de prostaglandin sintetază în neoplazii.

în trimestrele II—III (a doua jumătate a sarcinii), după care apare agravarea postpartum (Amino, 1983). Fenomenul este valabil și pentru alte boli imune: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, miastenia gravis, purpură trombocitopenică idiopatică (Miller, 1981).

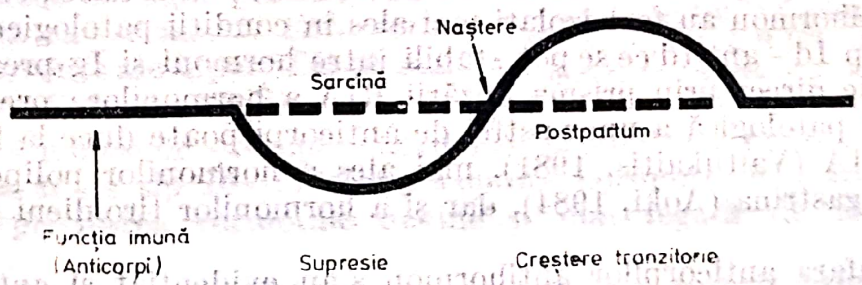


Fig. 22.7.—Modificarea balanței clonale (T_H/T_S) în sarcină.

2. *Modificări legate de reglarea secvențială.* Teoria rețelei imune precizează că fiecare anticorp care posedă un paratop și un idiotop reprezintă un Id, care este în relație cu alt Id. Extrapolînd, se poate afirma că fiecare proteină din organism care conține structuri idiotipice (ce pot determina un răspuns din partea SI) este legată de un alt antiId. Amintim că, deși la omul normal prezența de *anticorpi antihormon* este de mult cunoscută, existența lor nu a putut fi explicată decît prin prisma teoriei rețelei imune. Această explicație este valabilă, de exemplu, pentru anticorpii antiinsulină (Wilkin, 1984 a,b), antiglucagon, antitireoglobulină (Ruf, 1984), fără semnificație patologică. Din punct de vedere funcțional, anticorpii antihormon sînt deci eterogeni (Wehrenberg, 1984).

Unii autori afirmă (Linquette, 1973) că în ser anumiți hormoni peptidici (ADH) sînt legați de Ig antihormon ca forme de transport; iar alții (Juppner, 1984; Wilkin, 1984 a,b) consideră că Ig ar avea rol de blocare specifică a acțiunii hormonilor. Dacă această sugestie s-ar referi la blocarea hormonilor în exces, atunci s-ar putea atribui Ig un anumit rol de protecție. Astfel, în sîngele uremicilor, nivelul hormonului paratiroidian (PTH) este crescut (Reiss, 1978), fără a putea fi puse în evidență leziuni osoase datorate hiperPTH, proporționale cu creșterea nivelului hormonal. Acest fenomen a fost explicat (Juppner, 1984) prin blocarea acțiunii PTH de către un anticorp antiPHT, natural, apărut, probabil, ca urmare a scăderii catabolismului renal al hormonului, caracteristică insuficienței renale cronice (Broadus, 1981). Deci, rolul anticorpilor antiPTH ar fi de protecție a țesuturilor la acțiunea hormonală.

Un fenomen de blocare a funcției hormonale poate să apară și în hiperinsulinismul cu anticorpi antiinsulinici. În unele cazuri de acest fel se descriu chiar hipoglicemii produse, probabil, prin scindarea periodică a legăturilor hormon (Id)—anticorp (antiId-antiinsulinic), cu eliberarea unor cantități uriașe de insulină biologic activă (Wilkin, 1984 a).

Există cercetători (Kamoi, 1984) care amintesc și de existența anticorpilor blocanți ai TSH. Este un fenomen care ar putea duce la scăderea catabolizării TSH, respectiv la creșterea funcției sale de stimulare a tiroidei; tratamentul cu dexametazon (superprednol) duce la scăderea anticorpilor antiTSH, a TSH și la dispariția hipertiroidismului (vezi și pag. 316).

Rolul unor astfel de anticorpi nu este lămurit nici în cazul unor bolnavi suferind de hipertiroidism cu anticorpi antiTSH (Akamizu, 1984) diferiți de cei amintiți; autorii sugerează că în aceste forme clinice de hipertiroidism anticorpi antiTSH pot fi un util mijloc de studiere a antiId-antiTSH.

Faptele și ipotezele enumerate vor fi sau nu confirmate; cert este însă, că Ac antihormon au fost izolați mai ales în condiții patologice și că relațiile de tip Id—antiId ce se pot stabili între hormoni și Ig prezintă un interes clinic direct prin prisma dozării RIA a hormonilor; prezența fiziologică sau patologică a unor astfel de anticorpi poate duce la interferarea dozării RIA (Vaitukaitis, 1981), mai ales a hormonilor polipeptidici, de exemplu, gastrina (Aoki, 1984), dar și a hormonilor tiroidieni (Spaulding, 1981).

În afara anticorpilor antihormon s-au evidențiat și *anticorpi antireceptori hormonali*. Fenomenul poate fi interpretat tot ca o relație Id(receptor) — antiId (anticorp antireceptor).

S-a pus problema modului cum receptorii de pe celule fixe pot fi procesați (de APC) și prezentați limfocitelor reglatoare (balanței clonale) pentru a deveni Id. Răspunsul a fost dat, cel puțin pentru receptorii TSH ai tireocitului; generalizînd acest răspuns se consideră că receptorii hormonali pot fi „exprimați" și „secretați" în mediul intern (Hashizume, 1980), proces inhibat de cortizol.

Utilizarea anticorpilor antiId sub formă de AMC specifici antireceptor poate constitui un procedeu extrem de eficient pentru stabilirea modului de legare a diferiților hormoni de receptorul specific și de identificare a unor tulburări de recepție. Pe această cale s-a arătat, pe de o parte, că din structura TSH, fracțiunea beta se leagă de receptor și, pe

de altă parte, că funcția de stimulare a cAMP din tireocite se datorează mai ales fracțiunii alfa (Briones-Urbina, 1984). În plus, prin AMC s-au recunoscut și punctele de legare ale hormonului gonadotrop corionic de receptorul gonadic (Moyle, 1982) (fig. 22.8).

Cercetarea capacității de legare a hormonului de receptor a dus la izolarea unor cazuri clinice cu nivel hormonal RIA normal sau crescut, dar cu funcție hormonală deficitară. Ne referim la disocierea biologică/imunologică, care nu este un defect de legare (investigat imunologic), ci de funcție specifică. În acest sens s-au citat cazuri de hipogonadism cu LH plasmatic crescut, cu răspuns la LH exogen și funcție gonadică normale; LH-ul bolnavilor era biologic inactiv (Axelrod, 1979). Este un fenomen asemănător cu cel din pseudohipoparatiroidismul idiopatic, unde fenomenele de hipo-PTH se datorează unui PTH anormal biologic, dar normal radioimunologic (RIA) (Kannan, 1983). În același context, remarcabil este și faptul că în 25% din cazurile de hipotiroidism de cauză hipofizară (cu TSH teoretic scăzut), TSH-ul nu este scăzut; și în aceste cazuri este poate o disociere biologico-imunologică (Ingbar, 1981).

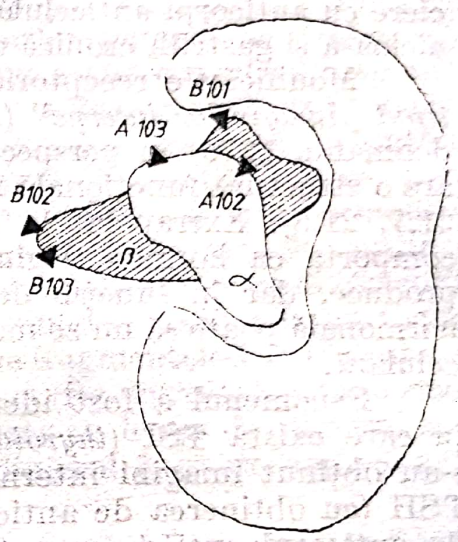


Fig. 22.8. — Studiul receptorului pentru gonadotrofina corionică umană (hCG) prin anticorpi monoclonali (AMC).
Blocarea legării subunității β a hCG printr-un AMC (B 101) duce la abolirea funcției acestui hormon gonadotrop. Blocarea regiunii printr-un AMC(A 102) duce la abolirea funcției, dar nu și a legării. Administrarea de AMC A 103, B 102, B 103 nu produce modificări în legarea sau activitatea hCG.

Pot exista și disocieri inverse caracterizate prin efect biologic prezent/valoare RIA normală sau scăzută. Este vorba de cazurile frecvente ale hiperPTH primar și celui ectopic (Kannan, 1983).

Chiar relația hormon—receptor hormonal privită prin prisma imunologică ar putea fi de tip Id—antiId (receptor—hormon); în această împrejurare, receptivitatea hormorală devine și mai legată de elemente SI (vezi p. 334).

Interesul teoretic al problemelor receptoriale a fost transferat clinicii (au fost deja identificați anticorpi antireceptor, cu funcții diverse).

De exemplu, pentru bolile tiroidiene au fost puși în evidență;

— anticorpi stimulatori ai funcției tiroidei;

— anticorpi responsabili de tiromegalia difuză din boala Graves—Basedow;

— anticorpi blocanți ai creșterii tiroidei, prezenți în mixedemul primar și absenți în tiroidita „autoimună" (Ingbar, 1981; Weetman, 1984; Ichikawa, 1984; Arikawa, 1985).

În funcție de dominanța, la un moment dat, a unuia dintre acești anticorpi antireceptor se pot explica anumite modificări în tabloul clinic (Ichikawa, 1984); mai mult, pot fi explicate modificările ce apar în acele cazuri (rare ca frecvență) în care se observă trecerea de la hipotiro-

idism la hipertiroidismul imun (Hochstein, 1977; Sung, 1978; Guansing, 1980).

Alte exemple sînt:

— anticorpii antireceptori insulinici, întîlniți în unele forme de diabet zaharat (Pereţianu, 1985a);

— anticorpii antireceptori pentru gastrină, frecvent întîlniți în asociere cu anticorpi anticelulă parietală (anticorpi citotoxici) în anemia pernicioasă și gastrita cronică atrofică (De Aizpurua, 1985).

Modificările receptoriale induse de Ig au sugerat cercetarea *Id de tipul „imaginilor interne"* (Jerne, 1974) sau de tipul „homobodies" (Lindenmann, 1979) în perspectivă clinică. Idiotipul unui asemenea compus are o structură funcţională identică cu a unui presupus Ag (fig. 21.5, 21.6, 21.7, 21.8). Extrapolat la endocrinologie, aceste imagini interne se vor comporta ca hormon, legîndu-se de receptorul hormonal (legarea se poate produce, dar în funcţie de structura prezentată receptorului, acţiunea hormonală poate să nu se mai producă — vezi p. 341) și stimulînd funcția celulară.

Fenomenul a fost identificat pentru acele forme de hipertiroidism în care există TSI (*thyroid stimulating immunoglobulins*). Experimental s-au obținut imagini interne ale TSI prin două imunizări succesive: de TSH (cu obținerea de anticorpi antiTSH) și cu Id antiTSH (cu formare de anticorpi antiId, cu acțiune TSH-like) (Islam, 1983).

Aceleași relații au fost presupuse și pentru insulină (anticorpi cu acțiune insulin-like) (Goding, 1982) și catecolamine (Ig cu acțiune simptomatică în unele forme de hipercatecolism cu catecolamine normale (Shoenfeld, 1984)*. Cele mai importante sindroame de hipercatecolism au fost întîlnite la femei la care sub influența estrogenilor (tabelul 22.I) scade epurarea complexelor imune, inclusiv a celor care conțin antiId, cu acțiune de stimulare a receptorilor adrenergetici (Guillet, 1985).

Prin aceleași mijloace ca pentru TSH, s-au obţinut anticorpi antiId antiprolactină (PRL) cu activitate PRL-like (Amit, 1984). În toate aceste cazuri, antiId menționați acționează ca „homobodies" sau imagini interne și nu sînt antiId clasici (nu sînt complexe $P_2—I_2$, fig. 21.7, Jerne, 1974) sau Ab2 beta (Cazenave, 1983, fig. 21.5); antiId clasici sînt complexele $P_3 — I_3$ (Jerne, 1974) sau Ab2 alfa (Cazenave, 1983).

Efectul biologic al unui Id față de un antiId, de tip clasic sau imagine internă, ce se prezintă sub forma unui receptor hormonal, poate depinde de starea de maturare a celulei de care se leagă Id, de prezența sau absența altor semnale (Ag, Ig), de factori încă incomplet elucidați etc. (Goding, 1982).

★

Este unanim admis că Ig se leagă idiotipic. Dacă ele se leagă de hormoni și de receptori hormonali explicația nu poate fi decît una: aceste legături există fiziologic, dar, prin tehnicile actuale nu pot fi puse în evidență; evidențierea se face poate numai în anumite situații clinice și experimentale.

* În astmul bronșic există anticorpi blocanți ai receptorilor pentru catecolamine (Shoenfeld, 1984).

Dacă admitem că legăturile Ig—hormon şi Ig—receptor hormonal sînt legături idiotipice*, atunci trebuie să admitem că şi legăturile dintre hormon şi receptorul specific sînt tot legături Id; mai ales că, legarea hormonului de receptorul său este dependentă şi de legarea adecvată de glicoproteinele codificate în MHC (Simonsen, 1983; Fehlman, 1984).

Această ipoteză (Pereţianu, 1985 c) admite implicit că reţeaua peptidică a hormonilor (şi poate şi hormonii nepeptidici, steroizi, tiroidieni ş. a.) face parte din reţeaua imună a receptorilor pentru Ag (RAg, Ig), receptorii hormonali şi hormonii peptidici fiind astfel consideraţi Ag self, adică Id. Dacă un hormon lipseşte din reţea — adică este scăzut în mediu — se produce stimularea de tip feedback a clonei celulare care îi sintetizează. Aceasta ar însemna asemănare funcţională esenţială între, pînă acum diferitele, sisteme endocrin şi imun. Asemănarea dintre hormoni şi imunoglobuline rezultă şi din asemănarea funcţională; ambele conţin o regiune (domeniu) ligand ce recunoaşte o componentă a unui receptor (celular) şi o a doua capabilă să transmită semnale specifice la un sistem efector (Farid, 1985). De exemplu, Ig conţine fragmentele Fab (cu care se leagă) şi Fc (cu care activează sistemul efector) (fig. 20.20), iar un hormon (TSH) conţine, de asemenea, o regiune cu care se leagă de dimerul ε al receptorului şi o a doua cu care stimulează dimerul δ, exercitîndu-şi acţiunea specifică (fig. 22.3).

De altfel, acesta este motivul pentru care a fost introdus acest capitol integrativ şi de corelaţie între imunologie şi endocrinologie, ca sisteme care procesează şi integrează informaţia de tip biostructural (sistemul nervos procesează informaţie de tip energetic sau cuantic) (Macovschi, 1984).

Concluzii privind imunitatea ca sistem

Imunologia ultimilor ani a făcut progrese care au permis înţelegerea funcţiilor celulare T şi a relaţiilor dintre idiotipurile şi antiidiotipurile care coexistă în repertoriul imun al unui individ. În această ordine de idei reamintim că:

— Elementul pe baza căruia funcţionează SI este informaţia de tip antigenic.

— Celulele T (în special helper) recunosc Ag într-un context adecvat, receptor antigenic — receptor pentru glicoproteinele codificate în MHC.

— Există limfocite T ce poartă anumiţi receptori idiotipici valabili atît pentru compartimentul helper, cît şi pentru cel supresor.

---

* Pentru a avea certitudinea că legăturile dintre Ig (sau RAg de pe celule T) cu hormoni sau receptori hormonali sînt legături de tip Id trebuie demonstrat că legăturile se produc la nivelul regiunilor variabile ale Ig sau RAg şi că acestea leagă, din hormon, regiuni funcţionale „cheie" şi mai ales leagă, cu efecte diferite, regiuni ce diferă între hormoni asemănători (de ex., există forme eterogene circulante de GH, insulină, PRL) (Pereţianu, 1985 a). În acest sens se poate arăta că formarea de antiId (clonă T) după obţinerea de Id (AMC) faţă de lanţurile diferite ale insulinei (A şi B) cu acţiune proinsulinică (Shapiro, 1984) sau formarea de antiId-antiPRL (Amit, 1984), nu este decît o dovadă indirectă că legăturile dintre RAg şi receptorul hormonal se fac prin intermediul regiunii hipervariabile a ligandului imun.

Scanned with OKEN Scanner

— Anticorpii antiidiotip pot „mima" Ag (nonself) și pot exercita influențe pozitive și negative asupra unui anume sistem celular.

— Eliberarea de anticorpi antiidiotip poate induce „toleranță" în transplantarea, respectiv grefarea, de Ag (organe, celule, țesuturi).

— Existența de idiotipuri tip „imagine internă" sau „homobodies" a condus la ipoteza că unele molecule ce aparțin sistemului endocrin pot aparține și celui imun și *viceversa* (au aceeași valoare informațională — informație de tip antigenic).

— Sistemul receptorilor are o origine ancestral comună; sistemul Ig, receptorul pentru antigen de pe limfocitul T, sistemul MHC, receptorii celulari hormonali (fig. 22.1, 22.2).

— Între SI și SE există numeroase similitudini funcționale; pentru funcționalitatea lor, ambele sisteme folosesc elemente ce dețin informații biostructurale (aminoacizi, polipeptide, receptori, celule), au capacitatea de a transmite aceste informații și de a le stoca; ele funcționează identic în privința recepției, iar unele proteine ce aparțin SI par a aparține și SE.

— În sens larg, controlul funcțiilor organismului (diferențiere, capacitate funcțională celulară, imprimarea tipului de metabolism celular etc.) reprezintă cea mai importantă asemănare dintre SI și SE; aceleași atribute pot fi folosite și pentru a desemna capacitățile de control ale sistemului nervos (SN) (Feldmann, 1986), de exemplu, mediatori (acetilcolină), receptori pentru acetilcolină, blocanți de receptori (vezi miastenia gravis), capacitatea de stocare a informației ș.a. (Talal, 1983; Shoenfeld, 1984).

În fond, SI, ca și SN și SE, are capacitatea nu numai de a proteja programele informaționale ale organismului de acțiunea proentropică a factorilor de mediu, dar și (poate chiar mai important) de a produce elemente care să aibă capacitatea de a diversifica aceste programe, de a crea programe noi, de a genera și mai multă antientropie. Ca argument în sprijinul celor enunțate pot fi:

— celule ale SI influențate de anumiți hormoni (glucocorticoizi), care secretă, la rîndul lor, hormoni (CRH, ACTH, endorfine), ce influențează sinteza primilor (Blalock, 1985);

— markeri neuroendocrini (de exemplu, markerii cromafini caracteristici sistemului APUD) (Pereținanu, 1985a), care se găsesc în anumite celule ale SI (Angeletti, 1985); referitor la acest aspect, menționăm că s-au izolat celule „neuroendocrine" printre limfocite în ganglionii limfatici, în splină. Aceste celule sînt „cromafin-pozitive" și nu par a fi nici APC, nici plasmocite, ci, în mai mare măsură, celule stromale sau migratoare în arii imune;

— existența unor manifestări patologice care afectează, concomitent, cele trei sisteme de control; printre cele mai interesante afecțiuni se situează sindromul POEMS (*polyneuropathy* — polineuropatie, *organomegaly* — organomegalie, *endocrinopathy* — endocrinopatie, *monoclonal protein* — proteină monoclonală tip Ig, *skin changes* — modificări ale pielii) (pentru detalii vezi Morrow, 1983; Piette, 1986).

Concluzia (teoretică) care se poate degaja din analiza teoriei rețelei imunologice este că organismul, *ca un tot unitar*, se găsește într-o rețea de Id și antiId, înlăuntrul căreia se interferă cele trei mari sisteme de control ale informației: imun, endocrin și nervos, necesare pentru conservarea identității individuale și diversificarea ei.

SECȚIUNEA V

Mecanisme integrative de adaptare la informația antigenică

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 23

Introducere *

„Putem clasifica *boala* ca pe o greşeală pe care numai Adevărul sau Mintea o poate repara".

Mary Baker Eddy

I. FORME DE CONVIEŢUIRE ÎNTRE SPECII. RAPORTURILE DINTRE MACRO- ŞI MICROORGANISME

Simbioza constituie una din formele de convieţuire prelungită sau permanentă, necesară şi reciproc favorabilă, dintre două sau mai multe organisme aparţinînd unor regnuri sau specii diferite (Zarnea, 1984); organismele care convieţuiesc şi între care există relaţii reciproc favorabile se numesc *simbionţi*. Curent, denumirea de simbionţi se acordă unor specii de schizomicete (bacterii, ciuperci etc.), care trăiesc în plante, animale şi om.

Cei mai răspîndiţi simbionţi sînt bacteriile, care trăiesc în organismul tuturor animalelor, începînd cu cele monocelulare. După unii autori, şi anumite virusuri (de exemplu, virusul Echo) trăiesc ca simbionţi în intestinul mamiferelor şi al omului. La nevertebrate, cel mai frecvent sînt intracelulari, la vertebrate, populează suprafaţa corpului şi cavităţile, anumite organe interne, iar la om sînt considerate simbionte în special bacteriile care populează pielea, cavitatea bucală şi intestinul gros; intestinul subţire practic nu conţine simbionţi. Uneori, aceştia manifestă un asemenea grad de specializare încît substituie, sub aspect funcţional, organele partenerului în care trăiesc. Astfel, fosforescenţa anumitor moluşte este realizată de către bacteriile simbionte concentrate în organele de luminescenţă ale acestor animale.

Importanţa simbionţilor constă, în primul rînd, în faptul că participă la metabolismul partenerului, elaborînd anumiţi fermenţi (urează şi uricază), anumite vitamine, mai ales cele din grupul B (tiamină, riboflavină şi acid folic) etc. În al doilea rînd, este demonstrată participarea lor la procesele de apărare, acţionînd prin antagonism biologic, prin elaborarea de factori cu proprietăţi bacteriostatice etc. Flora laptelui matern apără indubitabil nou-născutul de infecţia cu microbi patogeni; bacilul coli, în calitate de simbiont, creează un mediu local care împiedică, prin antagonism, dezvoltarea microbilor patogeni în intestin. Între diferitele specii microbiene există însă corelaţii foarte complexe; în anumite condiţii, nu totdeauna clare, saprofiţii se pot transforma în germeni patogeni, în altele, simbionţii stimulează dezvoltarea proceselor patologice sau reprezintă condiţia apariţiei lor. Astfel, la cobai, influenţa patologică a speciei *Entamoeba histolytica* se manifestă numai în prezenţa streptobacilului, aerobacterului etc.

---

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în bibliografia generală, la sfîrşitul secţiunii V.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori, simbioza este greu de diferențiat de alte forme de conviețuire (comensalism, parazitism). Se cunosc cazuri cînd într-un anumit stadiu de dezvoltare sau în anumite condiții bine precizate, conviețuirea are caracter de simbioză, iar în alt stadiu sau în alte condiții poate deveni nefavorabilă pentru unul din parteneri. De exemplu, anumite specii de viermi ciliați, în condițiile unei insuficiențe alimentări digeră algele care trăiesc ca simbionți în organismul lor. Aceasta înseamnă că noțiunea de simbioză este destul de relativă. Ea nu poate fi utilizată decît atunci cînd este precis stabilit caracterul reciproc favorabil al conviețuirii celor două ființe.

Unii autori înțeleg prin simbioză orice fel de conviețuire între două ființe aparținînd unor specii diferite. Înțeleasă astfel simbioza include:

— Conviețuirea neutră, caracterizată prin relații de indiferență între două sau mai multe organisme care trăiesc în aceeași biocenoză, fără influențe reciproce asupra metabolismului, creșterii, înmulțirii sau morții lor.

— Mutualismul sau simbioza propriu-zisă, caracterizat prin relații de sinergie între două sau mai multe ființe, adică prin relații necesare și reciproc favorabile.

Comensalismul (în franceză commensal = comesean) este conviețuirea a două organisme din specii diferite, dintre care unul beneficiază de hrană, apărare sau alte avantaje din partea celui de-al doilea; ultimul nu suferă de pe urma avantajelor pe care le trage comensalul său, utilizînd, de exemplu, numai resturile alimentare ale gazdei. În timp însă, comensalul, însușindu-și din ce în ce mai mult din hrana gazdei, se poate transforma în parazit.

Parazitismul reprezintă un proces biologic particular care se diferențiază foarte greu de comensalism; se petrece, de asemenea, între doi parteneri: gazda, care oferă hrana și habitatul, și parazitul, care beneficiază, luîndu-și hrana din țesuturile gazdei. Parazitismul adevărat, cu caracter de specie, poate fi temporar sau permanent. El s-a dezvoltat, probabil, în filogeneză din alte forme de conviețuire.

Virusurile sînt paraziți obligatorii; ele nu cresc pe mediile de cultură obișnuite, ci numai în culturi de țesuturi vii (de exemplu, pe embrion de găină). Tot paraziți obligatorii sînt și germenii care se găsesc obișnuit în organismul animal, dar care nici nu se multiplică, nici nu rezistă decît scurt timp în mediul ambiant. Din această categorie fac parte rickettsiile, bacteriile, bacilii morvei etc.

În categoria speciilor parazite intră și schizomicetele, patogene și saprofite.

Schizomicetele patogene (bacilul tific, bacteridia cărbunoasă, *Corynebacterium diphteriae*, bacilul tuberculos etc.) sînt paraziți facultativi, care pot fi izolați din organismul omului sau al animalelor și pot fi cultivați pe medii artificiale, în afară de orice contact cu celulele vii. Tot paraziți facultativi sînt și acei germeni care își au habitatul obișnuit în apă, pămînt etc., de unde, accidental, ajungînd în organismul animal, produc o infecție, respectiv o boală infecțioasă. În această categorie intră: *Clostridium tetani*, *Cl. sedemanties maligni*, *Cl. welchii* și chiar *Bacillus anthracis* etc., care nu pot infecta organismul animal decît atunci cînd gă-

sesc o poartă convenabilă de intrare. În general, această poartă de intrare este reprezentată de o soluţie de continuitate a barierelor cutanate.

Spre deosebire de schizomicetele patogene, cele saprofite trăiesc şi se dezvoltă pe materia „vie" sau „moartă", fără să provoace manifestări patologice. Pentru om, saprofite sînt anumite microorganisme care îi populează cavităţile ce comunică cu exteriorul (gură, vagin, intestin etc.).

Limitele dintre patogenitate şi saprofitism nu sînt totdeauna bine precizate; există germeni saprofiţi care posedă patogenitate (de ex., bacilul botulinic poate trăi în intestinul animalelor ca saprofit; el devine patogen numai atunci cînd secretă toxină).

Unii autori denumesc germenii, care în mod obişnuit trăiesc pe tegumente sau în tubul digestiv al animalelor şi care prin prezenţa lor nu tulbură normala funcţionare a macroorganismului, paraziţi condiţionaţi sau *epifiţi*. Din această categorie fac parte: *Pasteurela animalium*, unele specii din genul *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Shigella equirulis* etc. Raporturile de bună vecinătate cu macroorganismul, de neimixiune, ale acestor saprofiţi se menţin atît timp cît gazda îşi păstrează integritatea anatomică şi funcţională. De îndată ce integritatea organismului-gazdă a fost alterată prin avitaminoze, infecţii primare etc., ei devin agresivi, determinînd infecţii şi boli infecţioase.

II. DEFINIREA INFECŢIEI ŞI A BOLII INFECŢIOASE

Infecţia, în sens biologic, este o formă de convieţuire de tip parazitar, în care parazitul este reprezentat de cele mai multe ori de schizomicete patogene. Între acestea şi organismul-gazdă se stabilesc corelaţii de parazitism facultativ sau ocazional, în cadrul cărora germenii saprofiţi, transformîndu-se în patogeni, pot infecta organismul-gazdă cu care anterior au avut relaţii de sinergism, de mutualism sau de comensalism. De exemplu, colibacilul care trăieşte saprofit în intestin poate produce pielocistită, iar bacilul proteus, meningită. Una dintre cauzele care permit aceste transformări este reprezentată de tulburarea mecanismelor de apărare antiinfecţioasă.

Între germenii patogeni sau deveniţi patogeni şi gazdă se stabilesc anumite corelaţii intra- şi postinfecţioase care poartă, în ansamblu, numele de *proces infecţios*. Această noţiune se referă deci la relaţiile pe care agentul patogen le declanşează în macroorganismul infectat. În funcţie de numărul şi virulenţa agentului patogen şi de proprietăţile reactive ale gazdei, reacţiile care se declanşează produc fie distrugerea primului, fie îmbolnăvirea ultimei (*boală infecţioasă*).

Dacă *infecţia* este o formă de convieţuire a microorganismelor patogene cu macroorganismul, *procesul infecţios* include obligatoriu şi răspunsul organismului-gazdă la acţiunea agentului, iar *boala infecţioasă* reprezintă deja o anumită formă extremă de evoluţie, caracterizată printr-o serie de tulburări care apar în organismul infectat. Ea este rezultatul unui anumit tip de raporturi reciproce care se stabilesc în sistemul gazdă —parazit.

Scanned with OKEN Scanner

Dată fiind ubicuitatea agenților infecțioși în natură, orice macroorganism este continuu asaltat, de la naștere și pînă la moarte, de un număr imens de asemenea agenți : bacterii, virusuri*, paraziți și fungi. Sub acest aspect, infecția apare ca un fenomen natural, care afectează, într-un fel sau altul, toate macroorganismele. În imensa majoritate a cazurilor, acestea dispun de o capacitate de rezistență îndeajuns de eficace prin care se opun efectelor nocive pe care agentul infectat le poate exercita asupra structurilor lor. Așa se explică de ce numai un procent redus de infecții devin „boli infecțioase"; dacă rezistența n-ar fi existat, viața macroorganismelor pe planeta noastră s-ar fi stins încă de la primele ei începuturi. În acest sens, prin rezistență la infecții se poate înțelege capacitatea organismului de a reechilibra o balanță (idiotipică) dezechilibrată prin pătrunderea în mediul intern (mai exact în raza de acțiune a celulelor SI) a unor structuri antigenice, cu proprietatea de informație biostructurală identică cu cea existentă deja în organism**.

Apariția bolii infecțioase este deci rezultanta unui proces complex în cadrul căruia se „înfruntă" forțele agresive ale germenului cu mijloacele de apărare ale gazdei. Fenomenul este declanșat de pătrunderea în mediul intern a agenților infecțioși, de perturbarea rețelei imune de informații biostructurale din organism. La aceste două forțe antagoniste se mai adaugă și alți factori care își au importanța lor atît în apariția, cît și în evoluția unora dintre bolile infecțioase. Dintre aceștia citățm :

— poarta de intrare a germenului patogen în organismul-gazdă ;

— vectorul, adică gazda intermediară care realizează transmiterea (transportul) germenilor din mediul lor natural în organismul-gazdă. Astfel, în absența țînțarilor, un malaric poate locui ani de zile într-o zonă endemică, fără ca boala (malaria) să se poată transmite la alte organisme ; în absența păduchilor, tifosul exantematic nu poate fi transmis etc.

---

* Noile teorii ale macroevoluției (Eldredge, 1986) *(punctuated equillibria)* pot fi legate prin simbioză de mecanismul formării celulelor eucariote (Keller, 1986) și de ceea ce pare cel mai frecvent implicat în evoluția biologică — infecția virală (Scott, 1986), care generează macroevoluție ; teoriile microevoluției — lamarckiste și darwiniste — rămîn valabile numai în cadrul unei specii delimitate (în timp și spațiu).

Se spune despre simbioză atunci cînd o anumită entitate biologică este individualizată în alta. Cînd prin fenomenul simbiotic asocierea a devenit perfectă (vezi cazul mitocondriei, p. 25), în noul creat nu se mai pot face diferențieri. Noul nu a apărut prin sinteză. Fenomenele de sinteză se produc numai la nivel infraatomic, atomic și molecular ; ele caracterizează evoluția prebiotică sau fizică a universului.

Se consideră sinteza (caracteristică numai a nivelului de organizare neviu) în opoziție cu simbioza (prin simbioză nu se mai formează nici o moleculă de tip nou).

Apare deci din ce în ce mai evident că simbioza (și nu sinteza) constituie mecanismul esențial în crearea diversității taxonomice a viului (biologicului) (Costagliola, 1984).

** O substanță care nu are corepondent idiotipic în organism nu poate deveni substanță infectantă, pentru că nu perturbă echilibrul informațional antigenic al acestuia. Un exemplu clasic (dar contestabil, vezi p. 279) este experiența lui Metchnikoff care, introducînd la o broască țestoasă o doză mare de toxină tetanică, a constatat că și după patru luni în organismul animalului exista încă o cantitate de toxină suficientă pentru a omorî un șoarece alb. În cazul dat, toxina nu era nici neutralizată, nici fixată ; ea a rămas liberă pentru că elementele celulare ale broaștei țestoase sînt indiferente față de toxina tetanică ; este cazul unei lipse primare, înnăscute, de receptivitate, ceea ce indică incapacitatea SI al broaștei țestoase de a recunoaște antigenul în speță ; și nu îl recunoaște pentru că nu-l posedă în propriile sale idiotipuri (vezi și p. 269).

CAPITOLUL 24

Nivelurile de organizare ale rezistenței față de agenții infecțioși *

„Cînd cineva a pătruns bine o idee, cînd un spirit drept și plin de căldură este stăpîn pe gîndirea lui, aceasta iese din creierul său împodobită cu expresii potrivite, așa cum Minerva *a ieșit complet înarmată* din creierul lui Jupiter".

Voltaire

Evoluția filogenetică a speciei umane a permis achiziția unor mijloace de apărare mai adecvate programelor informaționale biostructurale și, mai mult, perfecționarea lor în cadrul rețelei informaționale a organismului.

Rețeaua imună (vezi p. 269), ca element cu organizare superioară în cadrul rețelei de informații biostructurale, a integrat în funcționalitatea sa elementele inferioare sau mai puțin precise de funcționare (barierele enzimatice și mecanice). Acestea, deși pot fi descrise separat, nu pot funcționa decît integrate în rețea.

Nivelurile de organizare a rezistenței antiinfecțioase a organismului (cu referire la cel uman) sînt:

— nivelul mecanic, adică existența de bariere fizice, care stînjenesc pătrunderea germenilor în organism sau în anumite zone ale organismului;

— nivelul enzimatic, adică existența de proteaze, hidrolaze etc. care distrug germenul pătruns în mediul intern sau intracelular;

— nivelul de ligand specific, adică existența de receptori pentru antigenele de pe celule B (Ig, care sînt și elementul circulant cel mai evident) și T; rolul liganzilor imuni este cel mai complex: ei leagă agenții infecțioși, adică leagă informația antigenică sau biostructurală, o stochează și o folosesc în mod adecvat, o distribuie sistemelor de distrugere (etajul enzimatic) sau sistemelor de înmagazinare de informații (sistemele de idiotipuri și antiidiotipuri).

Aceste niveluri există într-un tot unitar, organismul; deci ele vor fi direct influențate de starea fiziologică sau patologică a organismului, în ansamblu, de anumiți parametri ai funcționalității lui. Integrarea funcțională la nivelul structurilor anatomice ale organismului este așa de mare încît practic nu există structură care să nu conțină în alcătuirea ei toate aceste niveluri „de rezistență"; de exemplu, bariera epitelială a tubului digestiv (nivel mecanic) secretă lizozim și alte enzime (nivel enzimatic), dar posedă și IgA secretor (nivel de ligand imun).

Prezentarea individualizată pe niveluri nu are sens operațional, ci didactic. Chiar dacă barierele, externe și interne, au fost străbătute, intră în funcție alte mecanisme (din punct de vedere operațional ele pot intra în funcție chiar înainte ca barierele mecanice să fie străbătute)** care aparțin celorlalte niveluri ale apărării. Acestea diferă în funcție de natura factorilor etiologici: unele apără organismul de compușii străini de natură

* Bibliografia acestui capitol este inclusă în bibliografia generală, la sfîrșitul secțiunii V.

** Un exemplu: agentul patogen intră în relație cu IgA secretor (ligand imun) de la nivelul mucoaselor digestivă și bronșică și este îndepărtat prin elementul mecanic = mucus + peristaltism (digestiv), respectiv cili vibratori (bronșic).

Scanned with OKEN Scanner

chimică (de exemplu, toxine, medicamente), altele de agenții biologici (microbi, virusuri etc.).

Oricum, toate cele trei niveluri de apărare acționează în vederea menținerii unui echilibru constant al mediului intern, menținerii nealterate a fondului informațional biostructural propriu (Weinstein, 1985 a).

I. NIVELUL MECANIC DE APĂRARE A STRUCTURILOR AUTOLOGE

Apărarea mecanică asigură protecția structurilor autologe (self) prin intermediul unor sisteme care împiedică pătrunderea (în sens fizic) în organism în sau diferitele compartimente ale sale (organe, celule) a unor factori nocivi din mediu.

Factorii care participă la apărarea mecanică includ : peretele celular, învelișul exterior al organismelor pluricelulare (de exemplu, pielea), mucoasele (care delimitează suprafețele cavităților naturale ale organismelor superioare și vin de asemenea în contact nemijlocit cu mediul), precum și o serie de structuri complexe de barieră (elaborate în cursul filogenezei) ; toate, protejează structurile cele mai vulnerabile sau cele mai importante desfășurării activității vitale și funcționării lor la parametrii programați genetic.

Deși elementul pur mecanic este important în realizarea apărării structurilor autologe, eficiența protectoare a barierelor biologice este completată de existența, la nivelul lor, a unor structuri specializate și a unor mecanisme funcționale complexe care permit pătrunderea selectivă în organism a anumitor tipuri moleculare esențiale pentru desfășurarea activității biologice. În această categorie de structuri, care acționează la nivelul suprafețelor de contact dintre organismele vii și mediu, sînt incluse toate mecanismele de transport molecular activ transmembranar.

Eliminarea factorilor nocivi, ulterior pătrunderii lor în organism, se realizează prin exocitoză (la nivel celular) și prin intermediul unor mecanisme complexe, cum ar fi : strănutul și tusea (Pennington, 1984), peristaltismul intestinal, clipitul, lacrimile etc. (Saragea, 1982 b).

Trebuie reținut că sistemele naturale de barieră, acționînd ca filtre selective, biologic active, pe lîngă faptul că împiedică pătrunderea și/sau răspîndirea în organism a factorilor vătămători din ambianță (exogeni), nu permit nici difuzia unor substanțe nocive provenite din metabolismul intermediar (endogene). În schimb, ele permit, prin intermediul mediului intern, aprovizionarea constantă și adecvată a celulelor, țesuturilor și organelor cu O_2 și substanțe energetice, plastice etc., necesare desfășurării normale a funcțiilor acestora*.

* În această ordine de idei, amintim că, spre deosebire de animalele unicelulare, la animalele superioare (multicelulare) schimburile cu mediul înconjurător se realizează prin intermediul lichidului interstițial, așa-numitul mediu intern (mediu nutritiv direct). De aici, celulele se aprovizionează cu O_2 și elemente necesare metabolismului ; aici sînt evacuate CO_2 și deșeurile rezultate din activitatea celulară vitală. Constanța mediului nutritiv direct pericelular, indispensabilă desfășurării normale a funcțiilor, presupune, pe de o parte, aportul constant de O_2 și principii alimentare pe măsura utilizării lor și, de de altă parte, evacuarea constantă a CO_2 și a deșeurilor pe măsura producerii lor.

Funcția de menținere în mediul interstițial pericelular a unei compoziții chimice constante și a unor proprietăți fizice și chimice în limitele anumitor valori optime pentru desfășurarea activității este realizată de către sînge. Schimburile dintre sînge și lichidul interstițial se realizează prin sistemul natural de bariere reprezentat de membrana endotelială a vaselor, în special a capilarelor, care se interpun între sînge și mediul nutritiv direct. La cealaltă extremitate, mediul nutritiv direct este delimitat de membranele citoplasmatice prin intermediul cărora se face aprovizionarea constantă și diferențiată cu principii necesare desfășurării activității normale a celulelor. Membranele celulare împreună cu cele endoteliale formează așa-numitele *bariere interne*. Noțiunea de bariere interne include însă, prin extindere, și barierele care separă citozolul de diferitele structuri subcelulare aflate în citoplasmă (mitocondrii, nucleu etc.). Compoziția constantă a sîngelui este supusă unei tendințe continue de dereglare prin cedarea, către lichidul interstițial, a O_2, principiilor alimentare etc. și prin preluarea CO_2 și deșeurilor rezultate din metabolism. Activitatea de reechilibrare continuă a conținutului sanguin se realizează prin *bariere epiteliale* de înveliș (piele, mucoasă digestivă și respiratorie) și glandulare (celule hepatice și renale).

În concluzie, activitatea vitală a celulelor organismului este protejată de două categorii principale de bariere:

— externe, care se interpun între mediul înconjurător și sînge;

— interne, care se interpun între sînge și mediul nutritiv direct, între mediul nutritiv direct și celule, între diferitele organite subcelulare și citozol, între citoplasmă și nucleu.

Barierele externe, asigurînd menținerea constantă a compoziției sîngelui, apără organismul de variațiile vătămătoare (fizice, chimice și biologice) ale ambianței; barierele interne asigură constanța mediului nutritiv direct, a compoziției citoplasmei și a diverselor structuri intracitoplasmatice (mitocondrii, nucleu etc.).

A. Barierele externe

Reprezentate de piele și mucoase, barierele externe (epiteliale, de înveliș) sînt eficiente prin:

— integritatea învelișului epitelial;

— procesele de descuamare și înlocuire;

— impermeabilitatea sau permeabilitatea selectivă;

— secrețiile glandulare fiziologice sau modificate reactiv (de exemplu, hipersalivația provocată de substanțele acide, alcaline etc.);

— mișcarea cililor vibratili, care permite eliminarea diverselor corpuri străine;

— pigmentogeneza determinată de acțiunea energiei radiante (de exemplu, razele solare);

— secreția de substanțe bacteriostatice (lizozimul secretat de mucoase).

Deci, barierele externe sînt mai mult decît simple obstacole mecanice, care se opun tendinței de invazie a diferiților agenți din mediu, sînt

bariere biomecanice, mai exact biologice. Ele sînt structuri la nivelul cărora acționează anumite mecanisme fiziologice specializate, cu efecte bactericide sau bacteriostatice, care îndeplinesc o serie de funcții biologice, indispensabile desfășurării activității vitale a organismului.

În cele ce urmează ne vom referi doar la aspectele legate de factorul mecanic.

1. ÎNVELIȘUL CUTANAT

Pielea pare a fi cel mai important organ (în orice caz, primul în ordinea atingerii) cu acțiune antimicrobiană (Gelfand, 1984) (tabelul 24.I).

Tabelul 24.I

Fiziologia normală a pielii

Funcții specifice:		
De protecție: (barieră mecanică)	—	prin straturile keratinizate
	—	prin melanogeneză
	—	prin film hidrolipidic superficial (mantaua acidă)
	—	prin descuamare
Secretorie:	—	secreția glandulară, sudorală și sebacee
	—	substanțe antibacteriene (acizi grași nesaturați)
Pilogeneză	—	rezistență
Fizico-mecanice:	—	elasticitate
	—	plasticitate
Metabolice:	—	legate de procesul hrănitor al epidermului
Interferență bacteriană cu floră saprofită		
Funcții cutanate, derivînd din procesele fiziologice generale ale organismului:		
Termoreglare		
Metabolism local implicat în starea de troficitate a pielii		
Funcție reactivă:	—	neuroesteroceptoare
	—	neurovasculară
	—	de ordin imunologic.

Este formată din epiderm (care produce cheratina și grăsimea ce îmbibă stratul cornos) și derm (care asigură nutriția pielii, cuprinzînd un sistem lacunar prin care circulă plasma exsudată din capilarele sanguine). Această circulație plasmatică sau prelimfatică este dependentă de circulația sanguină care, la rîndul ei, este influențată de sistemul nervos vasomotor, de echilibrul mineral al țesuturilor (Ca^{2+} /K^{+}), de histamină etc.

Factorii mecanici, cu acțiune de împiedicare a pătrunderii agenților infecțioși și perturbatori ai echilibrului intern sînt:

Melanina un pigment derivat din tirozină; aceasta din urmă, sub acțiunea tirozinazei se transformă în dioxifenilalanină (DOPA), care este precursorul melaninei; o altă enzimă, dopaza, transformă DOPA în melanină, care protejează contra RUV și permite pielii să-și mențină o troficitate adecvată (Oeriu, 1974).

Glandele cutanate includ glandele sudoripare, care secretă sudoare acidă, și glandele sebacee, secretoare de sebum, ce se revarsă pe suprafața pielii. Concomitent cu sebumul se elimină o serie de substanțe eterogene

de dezagregare. Îndepărtarea unor agenți infecțioși se face printr-un proces mecanic, reprezentat de o peliculă de protecție sebosudoripară.

Filmul hidrolipidic superficial ia naștere ca urmare a emulsionării lipidelor din sebum și a produșilor de degradare proveniți din stratul cornos. Această peliculă are un pH acid, de unde și denumirea de „manta acidă". Este vorba de o formațiune biochimică — biofizică dotată cu proprietatea de a tampona substanțele alcaline cu care pielea vine în contact. În cazul contactului accidental cu alcaline concentrate, această proprietate se intensifică prin apariția de CO_2, difuzat prin epiderm.

Stratul cornos superficial reprezintă o barieră mai rezistentă decît pelicula hidrolipidică superficială. Rezistența este conferită atît de structura cheratinică a stratului cornos, cît și de hidrofilia sa (tabelul 24.II) și este redusă de exfolierea sau deshidratarea sa, ca și de hiperhidratarea stratului cornos, ceea ce creează condiții favorabile agresiunilor exogene.

Tabelul 24. II

Compoziția chimică a stratului cornos descuamativ

Componente	Straturile superficiale	Stratul lucid
Scleroproteine	50%	50%
Substanțe hidrosolubile aminoacizi liberi, acizi piroglutamic, urocanic, lactic, citric, formic și uric, glucozamină, creatinină și uree, hidrați de carbon, electroliți: Fe, Cu, Mg, Ca, K, Na, PO_4, Cl	23%	37%
Constituenți lipidici acizi grași liberi, hidrocarburi parafinice, ceară și esteri sterolici, trigliceride, steroli liberi, digliceride, monogliceride, fosfolipide, 7-dihidrocolesterol și 17-cetosteroizi.	20%	3%
Apă	7%	10%

În categoria zonelor de „barieră" intră și **stratul lucidum, corpul mucos malpighian și membrana bazală triplu stratificată** la nivelul joncțiunii dermoepidermice, toate intervenind mai ales în regularizarea permeabilității transcutanate.

Integritatea și grosimea stratului epidermic este esențială pentru oprirea pătrunderii microbilor și a altor factori de mediu în organism. Astfel, de exemplu, virusul rabic nu produce infecție cînd este pus pe pielea intactă (și nici cînd este ingerat), bacilul tuberculozei nu poate traversa pielea, dar poate produce boala dacă este pus pe mucoase. În general, pielea constituie o barieră antimicrobiană mai eficientă decît mucoasele; traversarea ei se face neregulat, chiar de speciile considerate capabile să o traverseze.

Alterarea pielii (în arsuri, de exemplu) este urmată, în majoritatea cazurilor, și de infecții (din care mai mult de 10% din cele ce necesită spitalizare pot deveni mortale) (Gelfand, 1984) (tabelul 24.III).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24. III

Tipurile de infecții ce complică arsurile pielii (după Gelfand, 1984)

— Invazie microbiană prin plaga produsă de arsură
— Septicemie, ca urmare a infectării plăgii produsă de arsură
— Celulită
— Pneumonie
— Septicemie
— Tromboflebită supurativă
— Condrită supurativă
— Pielonefrită
— Endocardită

2. CONJUNCTIVA

Conjunctiva este o mucoasă cu rol complex de apărare. Structura ei este în așa mod alcătuită încît protejează globul ocular împotriva producerii de leziuni. Pe suprafața ei se exercită acțiunea mecanică a lacrimilor (rolul bactericid al acestora aparține nivelului enzimatic al apărării). Este neîndoielnic că principala cale de îndepărtare a agenților patogeni care acționează la acest nivel este canalul lacrimal (*Chromobacterium prodigiosum* a fost identificat în nas după cinci minute de la introducerea sa în sacul conjunctival).

3. EPITELIUL CĂILOR RESPIRATORII

Căile superioare și inferioare (trahee, bronhii și alveole pulmonare) au cea mai întinsă suprafață de contact cu mediul extern (Pennington, 1984). Deci, nu este surprinzător că cele mai frecvente infecții apar la acest nivel. Stratul superficial este alcătuit din celule cilindroprismatice ciliate, între ele se găsesc celule caliciforme ce secretă mucus*. Acesta se amestecă cu lichidul transsudat prin epiteliul bronhic, formînd un adevărat filtru mobil care prezintă următoarele proprietăți, legate de nivelul de apărare mecanic :

— protejează epiteliul căilor aeriene de acțiunea substanțelor iritante inhalate, pe care le captează și le elimină ;

— împiedică pierderile excesive de apă prin căile respiratorii (datorită impermeabilității sale) ;

— menține pH-ul local prin efectul tampon al mucoproteinelor ce intră în compoziția sa ;

— participă la mecanismele de epurare pulmonară.

Filtrul mobil care acoperă epiteliul căilor aeriene (tabelul 24.IV) este în continuă regenerare ; el este format dintr-o fază apoasă, fluidă, și o fază solidă, cu structură fibrilară, care conține fibre de mucopolizaharide PAS-pozitive, bogate în acid sialic, fibre de mucoproteine și fibre de DNA provenite din nucleul leucocitelor dezintegrate. Această struc-

* În afară de mucus, secreția bronhică mai conține IgA de tip secretor, polimerizat, IgG, care trece din ser în secreția bronhică, prin transfer pasiv, și diverse enzime (lactoserină cu acțiune chelatoare și de apărare locală, kalicreinesterază, galactoziminidază, galactozidază, fucozidază etc.), care intervin în sinteza și degradarea constituenților secreției bronhice. Toate acestea aparțin celorlalte două nivele de apărare.

tură conferă secreției bronhice, pe de o parte, aderență (capacitatea de a capta particule prin acțiunea tensiunii superficiale) și, pe de altă parte, elasticitatea care favorizează antrenarea secreției bronhice de către cilii celulelor epiteliale. Mucinele, care constituie 60—70% din structura mucusului fibrilar, conțin sialomucine, care, captînd multă apă, fluidifică secreția bronhică, și sulfomucine, care se hidratează greu. Sialomucinele, fixînd kininele plasmatice, le împiedică să-și exercite acțiunea bronhospastică.

Tabelul 24. IV

Mecanisme de apărare la nivelul tractului respirator uman (modificat după Pennington, 1984)

Căile superioare:	
	— filtrare nasofaringiană
	— aderență la mucoasă
	— „interferență" bacteriană
	— salivă (proteaze, lizozom)
	— IgA secretor
Epiglota	
Căile inferioare și alveole:	
	— reflex de tuse
	— clearance mucociliar
	— factori „umorali": imunoglobuline (IgA secretor)
	complement
	— celule: țesut limfoid asociat bronhiilor
	limfocite
	macrofage alveolare
	leucocite polimorfonucleare

Contactul cu mucusul inițiază mișcarea activă a cililor celulelor epiteliale: într-o primă fază, stratul de secreție bronhică se întinde ca o peliculă; pelicula este apoi împinsă de cili, care în final se retractă; în continuare, pelicula se deplasează în valuri grație proprietăților sale elastice, transportînd către laringe particulele care au pătruns în căile respiratorii.

Defectele intrinseci ale acestui nivel de apărare (și în general ale tractului respirator) (tabelele 24.V, 24.VI, 24.VII) contribuie mult la apariția frecventă a infecțiilor la nivelul căilor respiratorii.

În condiții patologice, cea mai afectată este secreția bronhică, care se modifică cantitativ (hipersecreție), calitativ (apar resturi celulare, fibre de DNA etc.) și reologic (crește excesiv vîscozitatea, cu reducerea concomitentă a elasticității). Modificări de acest fel sînt produse de substanțele iritante (poluanții atmosferici), ca și de fumul de țigară; prin acțiune directă asupra mucoasei, acesta din urmă inhibă mișcarea cililor, producînd mucostaza. Tot factori din această categorie modifică și caracteristicile chimice ale secreției bronhice. Acționînd în mod cronic, acești factori modifică transportul, cantitatea și calitatea secreției de mucus, intervenind în etiologia bronșitei cronice.

Se descriu mai multe forme de **bronșită cronică:**

— bronșită cronică simplă, caracterizată prin creșterea anormală a volumului de secreție bronhică;

— bronșită cronică mucopurulentă, caracterizată prin hipersecreție de mucus, asociată cu infecție bronhică intermitentă sau continuă;

Tabelul 24.V

Defecte intrinseci la nivelul căilor respiratorii superioare (modificat după Pennington, 1984)

Mijlocul de apărare	Defectul	Infecția potențială
Filtrare	anatomic (exemplu; polip, tumoră)	— infecție locală — pneumonie de aspirație
Aderență mucoasă	creșterea legării de patogen	pneumonii Gram-negative
„Interferență" bacteriană	alterarea florei bucale (exemplu: terapie antibiotică)	suprainfecții
Salivă	— creșterea proteazelor — scăderea lizozimului?	pneumonii Gram-negative
IgA secretor	hipogamaglobulinemie tip IgA	infecții sinopulmonare
Clearance mucociliar	diskinezie ciliară	sinuzite

Tabelul 24.VI

Defecte intrinseci ale căilor respiratorii inferioare și ale spațiului alveolar (modificat după Pennington, 1984)

Mijlocul de apărare	Defectul	Infecția potențială
Sensibilitate normală traheobronșică	— scăderea frecvenței reflexului de tuse — hiperreactivitate (exemplu: astm)	— pneumonie de aspirație — bronșite
Clearance mucociliar	— diskinezie ciliară — defect în fibroză chistică — defect legat de vîrstă	— bronșite — bronșiectazii
Mijloace „umorale"	— hipogamaglobulinemii — hipocomplementemii	— bronșite recurente — pneumonii, în special cu bacterii încapsulate
Celule	— scăderea numărului și funcției limfocitelor (steroizi, AIDS) — scăderea numărului și funcției macrofagelor alveolare — imunosupresie, boală granulomatoasă — scăderea inflamațiilor cu neutrofile (prin mielosupresie)	— pneumonii oportunistice — pneumonii oportunistice pneumonii cu germeni Gram-negativi și cu fungi

— bronșita cronică obstructivă, caracterizată prin spasm bronhohilar, asociat cu îngroșarea rețelelor fibrilare ale secreției mucoase, care apare geliformă, bogată în proteine și produși de degradare celulară. Apa-

Tabelul 24.VII

Modificări la nivelul macrofagelor alveolare

Funcția	Defectul intrinsec
Fagocitoză	proteinoză pulmonară alveolară
Bactericidă	administrare de ciclofosfamidă administrare de glucocorticoizi imaturitate
Locomotrică	imaturitate administrare de glucocorticoizi
Secretorie: Factori chemotactici	administrare de glucocorticoizi administrare de ciclofosfamidă
Proteinele complementului	administrare de glucocorticoizi, administrare de ciclofosfamidă
Producție de superoxid	boală cronică granulomatoasă
Eliberare de: — factor de activare a neutrofilelor	?
— leucotrienă B_4	?
— Interleukină-1	?

rița în mucus a numeroase fibre de DNA caracterizează infecțiile persistente, adesea indicînd leziuni ale pereților bronhici. Modificarea vîscozității sputei determină încetinirea sau chiar suspendarea mișcării cililor și consecutiv mucostază. În timp, aparatul ciliar degenerează și eliminarea secrețiilor devine dificilă.

De obicei, hipersecreția de mucus este însoțită de creșterea acidului sialic, iar vîscozitatea secreției variază direct proporțional cu concentrația de acid sialic.

Mucoviscidoza (boală autozomală recesivă) se caracterizează, pe de o parte, prin secreție de mucus vîscos în trahee, bronhii, esofag, duoden, vezică biliară, glande salivare, suc pancreatic și bilă și, pe de altă parte, prin secreția crescută de sodiu și clor prin glandele sudoripare, salivare și lacrimale. Se descriu o formă a copiilor, care evoluează letal, și o alta a tinerilor și adulților, care apare după bronșite repetate în copilărie și se caracterizează prin bronhoree importantă, uneori purulentă. Acumularea de mucus vîscos produce obstrucția parțială a unor bronhii, cu creșterea rezistenței la tranzitul de aer, și obstrucția completă a altora, cu atelectazie consecutivă. În toate aceste afecțiuni, rezistența la infecții respiratorii este scăzută.

4. MUCOASA GASTRICĂ

Celulele epiteliului de acoperire a mucoasei gastrice sînt PAS-pozitive (nu se colorează cu alți coloranți ai mucusului, fapt care le deosebește de celulele mucoase ale intestinului); regenerarea lor este asigurată prin

multiplicarea celulelor nediferențiate de pe fundul foveolelor gastrice. În cursul procesului de regenerare, celulele nediferențiate prezintă un ritm mitotic relativ înalt (în aproximativ 56 ore sînt înlocuite circa 10% din celulele mucoasei gastrice). El crește în anumite condiții patologice (de ex., în ulcerul gastric).

Celulele epiteliului de acoperire prezintă cîteva caracteristici morfologice proprii:

— complexe supranucleare și microvilozități la polul luminal care se anastomozează cu formațiunile similare ale celulei adiacente;

— un sistem de desmozomi congeneri și bare terminale, care solidarizează celulele între ele.

Aceste caracteristici transformă celulele epiteliului de acoperire într-o adevărată manta de protecție, care este acoperită de o peliculă de mucus secretat de glandele pilorice și cardiale, de epiteliul de acoperire însuși și de celulele mucoase ale gîtului glandelor fundice. Mucusul este o structură macromoleculară proteică cu gruparea prostetică polizaharidică; secreția lui este reglată de trei grupe de factori:

— nervoși (stimularea vagală și colinergicele stimulează secreția; anticolinergicele o inhibă);

— umorali (STH-ul, parathormonul și insulina stimulează secreția; cortizonul o inhibă);

— topici (substanțele iritante stimulează secreția de mucus).

În compoziția chimică a mucusului intră mucopolizaharide acide, aminozaharuri intens sulfatate (gruparea sulfat are funcție antipeptidică), glicoproteine acide, care conțin acid sialic (tamponează acidul clorhidric), și glicoproteine care conțin glucoză. ACTH-ul modifică raportul dintre componentele glucidice și cele proteice, iar cortizonul și indometacinul inhibă secreția de mucus.

Prin compoziția sa chimică (tabelul 24.VIII), mucusul participă la menținerea integrității peretelui gastric, completînd caracterul protector

Tabelul 24.VIII

Mucosubstanțele gastrice

Mucosubstanțele gastrice	Rolul
Sulfomucine (mucopolizaharide): — condroitinsulfat — heparină	— inhibitor de pepsină — factor de clarificare a plasmei și factor lipotrop — anticoagulant — scad virulența bacteriană
Glicoproteine: — neutre (fucomucine): substanțe de grup sanguin — acide (sialomucine): acid sialic	— antigene de grup sanguin A, B, H, Le^a — factor intrinsec — factor histaminopexic — hormonal în cadrul sistemului enteropancreatic*

* Vezi *Tratat de fiziopatologie*, vol. I, cap. *Integrare endocrină*.

al mantalei morfologice împotriva agresiunii clorhidropeptice *. Trebuie adăugat că, celulele care secretă mucus și cele care permit schimburile electrolitice intervin în reglarea pH-ului sucului gastric prin retrodifuzia H^+; pH-ul acid al sucului gastric, prin capacitatea sa bactericidă, asigură protecția împotriva invaziei microbiene a intestinului subțire. De pH-ul sucului gastric este dependentă și rezistența mucusului la agresiunea clorhidropeptică.

Mai trebuie subliniat că, datorită proprietăților sale reologice (gelifiere, vîscozitate și adezivitate), mucusul formează o peliculă care acoperă mucoasa gastrică ca un adevărat film. Această peliculă funcționează, pe de o parte, ca un „glicocalix", izolînd mucoasa gastrică de mediu și, pe de altă parte, ca un filtru selectiv pentru fluxul de ioni și substanțe organice în ambele sensuri. Fiind un semigel, la un pH neutru, mucusul nu are supernatant (fenomen observat în anemia Biermer și în aclorhidria histaminorezistentă); la pH acid, cantitatea glicoproteinelor din supernatant crește, iar acidul sialic smuls din molecula de glicoproteină circulă liber. Devine astfel posibil contactul nestingherit între factorii agresivi și mucoasa gastrică.

5. EPITELIUL INTESTINAL

La nivelul mucoasei intestinale (a duodenului, jejunului și ileonului), factorul mecanic este cel mai puțin evidențiabil în comparație cu celelalte două bariere (enzimatică și ligard imun). În schimb, la nivelul colonului, prin grosimea mai mare a stratului mucoasei, el joacă un rol mai important.

Pentru tractul gastrointestinal, un element important în apărarea mecanică este peristaltismul; tranzitul intestinal este crescut în condițiile pătrunderii în organism a anumitor agenți patogeni. Numeroase boli infecțioase produse de agenți patogeni (microbi, toxine etc.) cu tropism intestinal, accelerînd peristaltismul, se manifestă prin diaree și tenesme (de ex., dizenteria, holera, febra tifoidă, toxiinfecțiile alimentare etc.). În cazurile date, diareea, în anumite limite, are caracter protector.

6. EPITELIUL CĂILOR URINARE

Epiteliul căilor urinare este un element esențial în apărarea agenților microbieni, la care se adaugă, tot ca factor mecanic, urina, mai exact fluxul continuu de scurgere a urinii (Sobel, 1984). Un flux urinar neadecvat (în ciuda unor proprietăți antimicrobiene normale) (tabelul 24.IX) poate fi un factor favorizant de infecții. Asemenea fenomene sînt prezente în caz de obstrucții, reflux vezicoureteral, golirea incompletă a vezicii urinare (Sobel, 1984). Faptul este important, pentru că prin urină sînt eliminați numeroși agenți patogeni care nu s-au putut cantona în alte teritorii ale organismului.

* Autodistrugerea mucoasei gastrice prin liza peptică permite pătrunderea în mediul intern a unor autoantigene, fapt ce va declanșa reacții de reechilibrare din partea rețelei imune.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24.IX

Factorii antimicrobieni (nivel „enzimatic" de apărare) la nivelul urinii

- Osmolaritatea, foarte mică sau foarte mare
- Concentrația crescută de uree
- Concentrația crescută de acizi organici
- pH scăzut
- Secreții prostatice (la bărbat)

B. Barierele interne

Aceste bariere se interpun, pe de o parte, între sînge și mediul nutritiv direct și, pe de altă parte, între mediul nutritiv direct și citoplasma celulară (în care se includ diferitele structuri subcelulare). În această categorie pot fi incluse : membranele citoplasmatice, barierele de organ și barierele celulare. Ele contribuie la realizarea și menținerea constantă, pe de o parte, a mediului nutritiv direct și, pe de altă parte, a mediului intern al celulei, prin transport pasiv sau/și activ de ioni și substanțe nutritive, de CO_2 și deșeuri rezultate din activitatea vitală a celulei din și în lichidul interstițial.

1. MEMBRANELE CITOPLASMATICE

Acestea se interpun între mediul interstițial și cel intracelular, între nucleu și citoplasmă și între citoplasmă și organele celulare (mitocondrii, canalele reticulului endoplasmatic etc.). Aceste membrane sînt semipermeabile, permit trecerea apei și a moleculelor mici dizolvate ; macromoleculele sînt oprite. Aceste bariere biologice semipermeabile sînt constituite din structuri specializate, cu rol funcțional de importanță vitală pentru activitatea celulei (Antohi, 1985 a).

Observată la microscopul electronic, *membrana citoplasmatică* este alcătuită din două straturi proteice electronopace, dense, separate printr-o zonă clară, formată din lipide dispuse în dublu strat. Moleculele dublului strat lipidic sînt orientate cu extremitatea hidrofobă față în față, spre interior, și cu capetele hidrofile spre exterior, în contact strîns cu macromoleculele proteice, formînd păturile periferice ale membranei. Dublul strat lipidic este întrerupt din loc în loc de proteine, permițînd formarea de pori. De reținut că cele trei zone descrise (două dense separate de una clară), care alcătuiesc ceea ce a fost denumit unitatea de membrană, sînt regăsite la toate tipurile de membrane, inclusiv la cele ale organitelor celulare ; diferențele dintre tipurile de membrană rezidă numai în grosimea lor.

Se susține că diferitele organite (organele) celulare, inclusiv mitocondriile, se formează prin invaginații, mai mult sau mai puțin complexe, ale membranei plasmatice.

Principalul constituent lipidic este reprezentat de fosfolipide, dintre care cele mai importante sînt : fosfatilserina, fosfatildilcolina, fosfatidilinozitolul, cefalina și sfingomielina. La acestea se adaugă cerebrozidele

și colesterolul. Importanța lipidelor care intră în structura membranelor citoplasmatice constă în faptul că permit contactul între un mediu hidrosolubil și unul liposolubil; în plus, evită discontinuitățile accentuate, deoarece dispun de grupări atît hidrofile, cît și hidrofobe (Oeriu, 1974).

Proteinele sînt de trei categorii:

— proteine structurale, cu mare afinitate pentru lipide;

— proteine-enzime, ce intervin în lanțul de transport electronic și în metabolismul intermediar;

— proteine de transport, implicate în procesele de transfer molecular activ.

Membranele reticulului endoplasmatic, rugos și neted, formează șiruri de cisterne sau tubuli, de forme variate, care comunică unele cu altele și, probabil, și cu exteriorul celulei. Ele sînt numeroase în celulele care sintetizează proteine ce urmează a fi secretate. O formă specializată de membrană netedă cu aspect caracteristic de cisternă este *aparatul Golgi*, deosebit de evident în celulele care elaborează secreții bogate în hidrocarbonate. Membranele citoplasmatice ale organitelor reprezintă o categorie de membrane relativ omogene.

Membrana nucleară este omologă cu cea a reticulului endoplasmatic. Ea este prevăzută cu pori de aproximativ 0,05 μm diametru, care facilitează schimbul de macromolecule implicate în controlul genetic al diviziunii celulare (mRNA, represori).

Partea exterioară a **membranelor mitocondriale** pare să fie omologă cu cea a reticulului endoplasmatic neted, iar fața internă (bogată în cardiolipine și enzime ale lanțului respirator), împreună cu enzimele legate de ea, are o compoziție unică în raport cu toate celelalte membrane celulare eucariote.

2. MODALITĂȚILE DE COMUNICARE PRIN MEMBRANĂ

Comunicarea în dublu sens prin membrane este asigurată, pe de o parte, de permeabilitatea propriu-zisă a membranelor, iar, pe de altă parte, de fagocitoză și pinocitoză (elemente ale celui de-al doilea nivel de apărare).

a) **Permeabilitatea propriu-zisă a membranelor** asigură trecerea unor molecule de dimensiuni mici fie prin difuzie pasivă, fie prin transport activ. Viteza cu care aceste molecule pot traversa o membrană se măsoară prin coeficientul de permeabilitate*. El indică măsura în care membrana limitează difuzia liberă a substanței dizolvate.

Membrana citoplasmatică se comportă diferit în funcție de natura substanței angajate în traversarea ei. Astfel, pentru substanțele liposolubile viteza de difuzie este direct proporțională cu coeficientul de liposolubilitate, în vreme ce pentru substanțele hidrosolubile (apă, electroliți, zaharoză

* Coeficientul de permeabilitate al unei membrane pentru o anumită substanță solvită se definește prin cantitatea de substanță (exprimată în moli) ce traversează un cm^2 de membrană, în unitate de timp, atunci cînd diferența de concentrație a substanței, pe cele două părți ale membranei, este egală cu 1 mol/ml.

etc.), trecerea prin membrană se face prin zonele în care stratul continuu de lipide este întrerupt de pori sau de canale apoase. Acestea transformă membrana într-o „sită" care permite pasajul substanțelor liposolubile.

Membranele citoplasmatice se comportă ca un mozaic. Ele pot fi traversate de diferite substanțe în funcție de coeficientul lor de partiție ulei/apă, cît și de dimensiunile moleculelor. Structura în mozaic pare a fi confirmată de microscopia electronică, care permite identificarea de regiuni la nivelul cărora cele două structuri de proteine se contopesc și, străpungînd pelicula mijlocie lipidică, creează pori. S-au identificat și comunicări directe între canalele reticulului endoplasmatic și mediul extracelular prin spațiile apoase ale membranei.

Difuzia ionilor prin membrane, guvernată de legi fizice, este determinată de existența unei diferențe de concentrație a substanței între compartimentul intra- și cel extracelular (gradientul de concentrație al substanței). Acest gradient conferă moleculelor energia necesară de a se deplasa către compartimentul în care concentrația este mai mică. Pe lîngă aceasta, există și un gradient de potențial electric care imprimă ionilor o forță suplimentară, datorită atracției sau respingerii electrostatice, deoarece în mediul intracelular există, de obicei, o încărcătură electrică negativă în raport cu mediul extracelular. Procesul se desfășoară deci pe seama a două energii a căror sumare determină sensul și amploarea deplasării. Trebuie adăugat că micromoleculele proteice din structura membranelor semipermeabile se prezintă sub formă ionizantă. Ele influențează deplasarea anumitor componente încărcate electric pentru care membrana este permeabilă.

Deci, difuzia prin membrane a substanțelor solvite depinde de:

— coeficientul de permeabilitate al membranei pentru substanța dată,

— gradientul de concentrație al substanței de o parte și alta a membranei,

— gradientul de potențial electric existent în membrană și sarcina electrică a ionului.

Un caz particular îl constituie trecerea apei prin membrane, care se face prin trei mecanisme (difuzie simplă, osmoză și ultrafiltrare), cel mai eficient fiind osmoza, cel mai puțin eficient, ultrafiltrarea.

Transportul activ al substanțelor solvite prin membrane se realizează cu consum de energie furnizat de metabolismul celular. Uneori, el are loc împotriva gradienților de concentrație sau de potențial electrochimic; alteori, deplasarea activă a moleculelor solvite are loc în același sens ca și difuzia. Transportul activ care se realizează în sensul gradienților de concentrație sau de potențial electric poartă numele de „difuzie favorizată". Energia metabolică care o face posibilă facilitează o adevărată pompare a moleculelor solvite dintr-o parte în alta a membranei. De aici și denumirea de „mecanism de pompă" (moleculară sau ionică). Astfel, enterocitele, cheltuind energie pentru punerea în mișcare a pompei moleculare de zaharoză, încorporează foarte activ zaharurile. Majoritatea celulelor, îndeosebi cele nervoase, vasculare și glandulare, cheltuind energia pentru asigurarea desfășurării activității pompei ionice de Na^+ și K^+, elimină activ Na^+ către exteriorul celulei și deplasează K^+ către interiorul ei. În aceeași ordine de idei, se descriu pompe care transportă Ca^{++}, apă, H^+ și Cl^-. Se

presupune că în celule există un sistem de molecule transportoare, care îndeplinesc funcția de „cărăuși" ce se încarcă cu moleculele solvite și le transportă dintr-o parte a membranei în cealaltă. Prin energia metabolică pe care o primește, molecula transportoare suferă, la un moment dat, unele modificări (tranziții alosterice) și „abandonează" încărcătura de cealaltă parte a membranei.

b) **Fagocitoza și pinocitoza** (vezi p. 192). Membranele citoplasmatice sînt capabile să transporte substanțe sub formă de picături sau particule spre/ și în afara celulei, printr-un mecanism de pinocitoză sau micropinocitoză. Invaginările mai mari sau mai mici ale membranei se deplasează spre interiorul celulei sau invers. Dacă aceste invaginări tind spre membrana internă, vacuolele existente aici migrează și se unesc cu membrana externă, descărcîndu-și conținutul spre exteriorul celulei (exocitoză).

Pinocitoza este implicată într-o varietate de funcții specializate ale celulelor, în secreția de hormoni și substanțe transmițătoare, în îndepărtarea celulelor moarte, în regenerarea țesuturilor și chiar în eliminarea „nedigerată" a unor microorganisme pătrunse în celule.

3. BARIERELE DE ORGAN

Aceste structuri biologice de apărare includ barierele histohematică, hematooftalmică și placentară, precum și barierele de protecție ale sistemului nervos central (hematoencefalică și hematolichidiană).

Bariera histohematică (sau parenchimatoasă) este reprezentată de peretele capilarelor și al precapilarelor, care formează granița principală între sînge și mediul nutritiv direct.

Capilarele au diametrul de 6—30 μm, sînt anastomozate în rețele cu forme diferite, iar ca aspect pot fi tipice și atipice. Capilarele tipice sînt alcătuite dintr-un endoteliu suprapus membranei bazale și un periteliu. În citoplasma celulelor endoteliale se evidențiază grăsimi, pigmenți etc., indicatori ai funcțiilor de fagocitoză și elaborare. În marea lor majoritate, celulele endoteliale aderă intim la membrana bazală — subțire, hialină și cu contur dublu — care asigură rezistența peretelui capilar. Detașarea lor de membrana bazală este foarte dificilă; excepție fac unele endotelii, și anume cele din capilarele mușchilor striați și ale sistemului nervos, care se detașează ușor. Membrana bazală este alcătuită din fibre de reticulină, care înconjură vasul ca o rețea, conferind capilarului, pe lîngă rezistență, și un anumit grad de elasticitate, continuîndu-se cu țesutul conjunctiv ambiant și cu rețelele din jurul arteriolelor și venulelor. În jurul membranei bazale sînt dispuse celule de natură diferită, denumite pericite. Unele sînt celule conjunctive alungite în direcția vasului pe care-l înconjură cu ramificațiile lor, adesea anastomozate cu celule conjunctive obișnuite (fibrocite). Altele au o formă neregulată, conțin în citoplasmă diferențieri fibrilare și sînt prevăzute cu prelungiri longitudinale și transversale care îmbrățișează vasul; li se atribuie o semnificație musculară.

Capilarele atipice sînt reprezentate de capilarele de tip embrionar și de sinusoide; primele se găsesc în regiunile cu metabolism foarte activ (vilozitățile intestinale, tubii uriniferi, coroidă) și sînt formate dintr-un simplu

Scanned with OKEN Scanner

tub protoplasmatic, impregnat cu nuclei. Sinusoidele se găsesc în ficat, unele glande endocrine și splină. Ele sînt prevăzute cu celule endoteliale cu proprietăți de mobilizare, fagocitoză și coloidopexie și cu un endoteliu discontinuu („fenestrații"), care facilitează schimburile din țesuturi; elementele parenchimatoase vin în contact direct cu sîngele.

Schimburile din capilare sînt posibile datorită, pe de o parte, contractibilității celulelor endoteliale și a pericitelor și, pe de altă parte, permeabilității selective a acestor două categorii de celule. Este vorba de o membrană filtrantă cu permeabilitate selectivă și variabilă în funcție de variațiile de calibru ale capilarelor și de particularitățile metabolice ale organelor pe care le irigă. Barierele histohematice formate din peretele capilarelor atipice posedă o permeabilitate selectivă proprie fiecărui organ. Ea asigură menținerea constantă și adecvată a mediului nutritiv direct al acestuia.

Permeabilitatea selectivă a barierelor histohematice este rezultatul particularităților structurale și funcționale ale fiecărui organ, gradului său de dezvoltare și diferențiere, sensibilității sale la modificările mediului nutritiv direct etc. În plus, această selectivitate este influențată de vîrstă, sex, hipo- sau hiperfuncția glandelor endocrine, modificările proprietăților fizicochimice ale sîngelui (presiune osmotică, pH, temperatură, viteza de sedimentare a eritrocitelor etc.). Tulburările de organ scad rezistența barierelor interne, crescîndu-le permeabilitatea, creînd posibilitatea trecerii din sînge în lichidul interstițial a unor agenți patogeni pentru care bariera histohematică normală este impermeabilă: toxine și substanțe toxice (toxina difterică, tuberculinică, tetanică, morfină, alcool, urotropină, baze purinice), precum și unele microorganisme (agenții sifilisului, malariei, cărbunelui etc.).

Barierele prezintă și un anumit grad de labilitate, de variabilitate, care se manifestă față de substanțele ce intră în compoziția normală a sîngelui și a lichidului interstițial. Ca și selectivitatea, labilitatea este specifică pentru fiecare organ sau țesut, fiind imprimată de particularitățile morfofuncționale ale acestora.

Barierele histohematice îndeplinesc un dublu rol:

— apără fiecare organ de acțiunea substanțelor vătămătoare,

— reglează compoziția și proprietățile fizicochimice ale mediului nutritiv direct, care este diferit pentru fiecare organ.

Diminuarea rezistenței sau, mai exact, creșterea permeabilității barierei histohematice față de diferiți agenți patogeni care circulă în sînge poate deveni cauza directă de îmbolnăvire a organului.

Deci rezistența sau receptivitatea organului la acțiunea unui anumit agent patogen depinde, în mare măsură, de gradul de permeabilitate a barierei sale histohematice: la nivelul organului, acțiunea agentului patogen este condiționată de pătrunderea acestuia în lichidul interstițial, iar pătrunderea depinde de permeabilitatea barierei histohematice a organului respectiv.

Funcția de reglare a compoziției lichidului interstițial pe care o îndeplinesc barierele interne se bazează tot pe permeabilitatea lor selectivă față de substanțele care pătrund sau părăsesc acest lichid. În cursul proceselor patologice care modifică capacitatea de protecție a barierelor la nivelul organelor este facilitată pătrunderea în lichidul interstițial sau este impli-

Scanned with OKEN Scanner

cată eliminarea din lichidul interstiţial a unor deşeuri rezultate din metabolism.

Rolul barierelor histohematice mai constă şi în faptul că păstrează constantă compoziţia mediului nutritiv direct al organelor şi ţesuturilor, reglînd compoziţia în metaboliţi, hormoni, oligoelemente, vitamine etc. a lichidului interstiţial. Această capacitate de reglare este selectivă pentru fiecare organ în parte. Ea explică, într-o anumită măsură, şi de ce introducerea în circulaţia generală a substanţelor hormonale vegetotrope (simpatico- sau parasimpaticomimice) etc. nu are efecte similare asupra tuturor organelor şi sistemelor fiziologice.

Bariera hematooftalmică explică compoziţia diferită a lichidului din camera anterioară a globului ocular faţă de cea a plasmei sanguine : albuminele, enzimele şi anticorpii lipsesc din umoarea apoasă. Substratul ei anatomic este reprezentat de endoteliul vascular, prin intermediul căruia se realizează schimburile între sînge şi lichidele intraoculare.

Endoteliile capilarelor posedă o serie de proprietăţi active şi de sisteme de tipul complexului acid hiluronic—hialuronidază, care explică diferenţa de concentraţie a electroliţilor din camera anterioară a globului ocular, respectiv sînge, ca şi permeabilitatea selectivă a camerei anterioare faţă de anumite substanţe injectate intravenos şi impermeabilitatea faţă de alte substanţe cu structură chimică apropiată. Diferite substanţe pătrund mai încet în straturile inferioare ale cristalinului decît în camera uveală. Aceasta demonstrează că funcţia de barieră a capilarelor retiniene este mult mai exprimată decît cea a capilarelor membranei vasculare. Aceasta poate fi un motiv important în menţinerea în globul ocular de antigene „sechestrate" ce aparent nu aparţin reţelei imune.

Starea funcţională a barierei hematooftalmice controlată de nervul trigemen şi de simpatic este influenţată de o serie de factori, cum ar fi inflamaţiile, anumite procedee fizioterapeutice (galvanizare catodică, raze X).

Bariera placentară cuprinde totalitatea elementelor morfologice şi funcţionale, care conferă placentei capacitatea de a regla pătrunderea diferitelor substanţe din sîngele matern în organismul fetal şi trecerea în sîngele matern a produşilor catabolici rezultaţi din metabolismul fătului.

Bariera placentară se comportă selectiv faţă de anumite substanţe. Astfel, bromul trece de la mamă la făt mai repede decît de la făt la mamă ; curara nu trece de la mamă la făt, dar trece în sens invers ; fluorul trece numai de la mamă la făt. Pentru multe substanţe (roşu de Congo, albastru tripan etc.), bariera placentară este impermeabilă ; există însă substanţe pe care le lasă să treacă : unii anticorpi IgG, alcoolul, opiul, nicotina, papaverina, cianura de potasiu, cofeina, otrăvurile hemolitice, piramidonul, mercurul, sulfatiazolul, arsenicul, antibioticele etc. ; pot, de asemenea, traversa placenta anumite virusuri, bacterii patogene sau toxinele lor. Trecerea prin placentă a gazelor şi a anumitor soluţii are loc în concordanţă cu legile osmozei şi difuziei.

Trecerea proteinelor, a grăsimilor şi a zaharurilor se realizează cu participarea activă a placentei. Placenta conţine enzime care catalizează degradarea zaharurilor, albuminelor, grăsimilor, precum şi enzime ale lanţului respirator. În plus, are capacitatea de a sintetiza glicogen, hormoni,

Scanned with OKEN Scanner

acetilcolină etc. și de a face hidroliza catalitică a substanțelor nutritive absorbite de sincițiu din sîngele matern, substanțe care trec la făt sub forma și cantitățile corespunzătoare necesităților în creștere ale acestuia. Participarea activă a placentei explică diferențele de concentrație ale potasiului, calciului, sodiului, fosforului, glucozei etc. în sîngele mamei, respectiv al fătului. Sîngele mamei este mult mai bogat în albumine, lipide, grăsimi neutre, glucoză; sîngele fătului este bogat în azot neproteic, aminoacizi liberi, fosfor anorganic, calciu.

Bariera placentară are și capacitatea de a apăra organismul fătului de acțiunea vătămătoare a unor produși pătrunși întîmplător în organismul mamei sau rezultați din metabolismul ei. Această capacitate de protecție este însă limitată. Trecerea factorilor vătămători spre făt presupune lezarea permeabilității vilozităților placentare, funcția de apărare fiind efectivă numai în condițiile integrității fiziologice a placentei.

Se consideră că substratul morfologic al barierei placentare este reprezentat de endoteliul capilarelor și de învelișul epitelial al vilozităților placentare. Sincițiul și citotrofoblastul, care intră în structura vilozităților, sînt foarte active în raport cu resorbția, activitatea de hidroliză catalitică și sinteza numeroaselor substanțe complexe. Este posibil ca trofoblastul sau substanțele sintetizate de el să participe la reglarea circulației dintre mamă și făt.

4. BARIERELE DE PROTECȚIE (HEMATOENCEFALICĂ, HEMATOLICHIDIANĂ ȘI LICHIDOENCEFALICĂ) ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (fig. 24.1)

Bariera hematoencefalică (BHE) este constituită din structurile morfofuncționale care reglează selectiv schimburile dintre sînge și lichidele extracelulare din structurile nervoase centrale. Ea reprezintă cel mai important mijloc protectiv al SN față de infecții (Scheld, 1984), pentru că

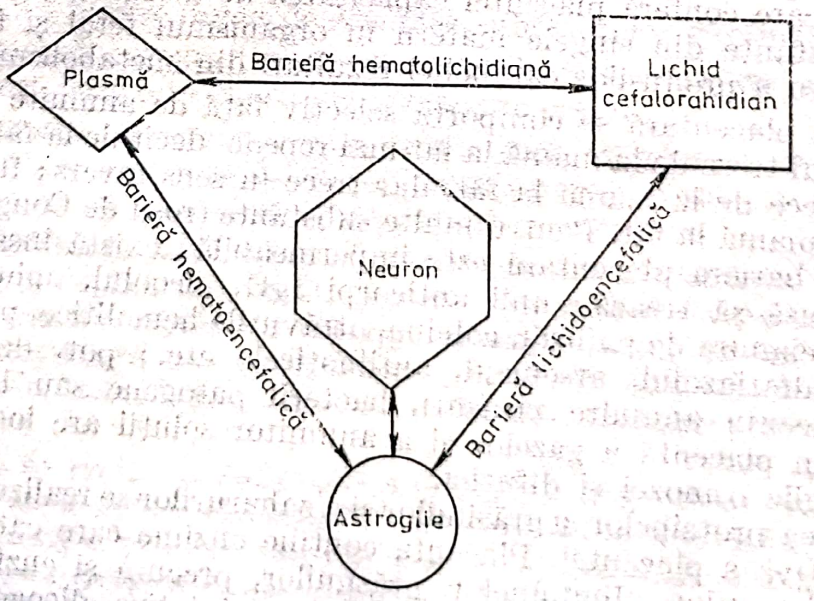


Fig. 24.1. — Sisteme de barieră în sistemul nervos central.

boli infecțioase ale SN (de exemplu, meningite) apar foarte rar în cursul bacteriemiilor obișnuite.

Proprietatea caracteristică a BHE este selectivitatea particulară a permeabilității sale nu numai față de substanțele introduse în sînge, ci și față de acelea care se formează în organism (de ex., metaboliți ca acidul lactic, hormoni, mediatori, enzime etc.).

În structura BHE intră, pe lîngă endoteliul capilarelor sanguine (comun tuturor barierelor interne), epiteliile și endoteliile rețelelor vasculare ale ventriculelor cerebrale și elementele gliale. Se pare că factorul hotărîtor în funcția acestei bariere este reprezentat de permeabilitatea specifică a intimei pereților vasculari, determinată de interconectarea elementelor endoteliale prin intermediul unor structuri speciale, denumite *zonulae occludens*. Aceste structuri de solidarizare și impermeabilizare, denumite joncțiuni ermetice (*tight junctions*), sînt, în esență, zone în care două membrane celulare juxtapuse se alipesc, lamele lor externe părînd că se contopesc. Se realizează astfel o structură caracteristică pentalaminară care contrastează cu aspectul heptalaminar al joncțiunilor celulare obișnuite. Pe plan funcțional, prezența unor centuri contribuie la joncțiunile ermetice care impermeabilizează membrana, de ex., endoteliul capilar, care nu mai poate fi traversat de macromolecule și chiar de unele substanțe cu dimensiuni mai reduse, păstrîndu-se totuși permeabilitatea pentru apă și electroliți.

La naștere, BHE este incompletă. La om, cîine, iepure, șoarece, șobolan și pisică structura ei se definitivează la un anumit timp după naștere. Aceasta explică manifestările clinice violente care însoțesc unele afecțiuni ale copilului : convulsii, febră ridicată etc. Ele se datoresc pătrunderii cu ușurință a substanțelor toxice în sistemul nervos central (SNC). La adult, în cursul diverselor boli, creșterea permeabilității selective a barierei hematoencefalice permite acțiunea a unor substanțe toxice care circulă în sînge asupra sistemului nervos central.

Bariera hematolichidiană (BHL) reprezintă un sistem morfofuncțional care împiedică pătrunderea din lichidul circulant (plasmă sanguină) în lichidul cefalorahidian (LCR) a substanțelor macromoleculare. Ea se comportă selectiv față de difuzia substanțelor cu molecule de dimensiuni mai mici, permițînd totodată o liberă difuzie a apei.

Substratul ei morfologic este reprezentat de epiteliul coroidian, de stratul meningoblastic extern al arahnoidei, de epiteliul vililor arahnoidieni și de endoteliul vaselor care străbat spațiul subarahnoidian. Spațiile lichidiene sînt însă larg deschise către spațiile extracelulare ale sistemului nervos central.

Deși unele lucrări au tins să demonstreze existența unei așa-zise **bariere encefalorahidiene**, al cărei substrat morfologic ar fi *membrana limitans gliae* și ependimul, studii moderne au evidențiat legătura directă dintre lichidul interstițial perineuronal și periglial și LCR subarahnoidian și ventricular. S-a stabilit în mod definitiv existența în SNC a unui spațiu extracelular adevărat, estimat la minimum 12% din masa țesutului nervos, care ar fi constituit din distanțele de 15—120 nm care separă neuronii, celulele gliale și capilarele aparent juxtapuse.

Libera comunicare dintre spațiile lichidiene și spațiul interstițial al SNC — care formează astfel un sistem unic — împinge granițele spațiilor lichidiene pînă la limita extremă a sistemului de barieră dintre lichidul circulant și spațiul extracelular al țesutului nervos, bariera hematoencefalică. După ce mult timp s-a crezut că substratul morfologic al acestei bariere este reprezentat de celula glială, interpusă între capilar și neuron în cadrul unui sistem lipsit de spațiu inter-

stițial, astăzi rolul de barieră este atribuit endoteliului capilarelor cerebrale ale cărui celule sînt solidarizate prin microstructuri de tipul joncțiunilor ermetice. Aceleași joncțiuni ermetice, uneori dispuse în centuri duble sau triple, solidarizează celulele endoteliale ale vase or care traversează spațiul subarahnoidian.

În concluzie, spațiile lichidiene și spațiul extracelular al SNC formează un sistem unic separat de spațiul circulant intravascular prin bariera hematoencefalică. Asemănarea compoziției LCR cu cea a lichidului extracelular al țesutului nervos reprezintă o consecință directă și o dovadă a validității acestei concepții.

Dacă acest nivel de apărare a fost depășit, prin spațiul limitat și prin mediul adecvat de dezvoltare (inclusiv prin lipsa unor alte nivele de apărare : fagocitoză limitată, anticorpi reduși), cantitatea agenților microbieni poate fi imensă (de peste $10^7 - 10^8$/ml), astfel că antibioterapia în meningite necesită și justifică doze extrem de mari de medicament (Scheld, 1984).

II. NIVELUL ENZIMATIC DE APĂRARE

Apărarea enzimatică realizează, prin mijloace specifice, neutralizarea, detoxifierea sau depolimerizarea factorilor nocivi din mediu ; prin depolimerizare rezultă monomeri „despecificați", lipsiți de o anume specificitate informațională, care pot fi utilizați de organism în scop plastic sau energetic.

Indiferent dacă ne referim la procariote sau la eucariote, la organisme mono- sau pluricelulare, unele mecanisme care contribuie la distrugerea, neutralizarea sau eliminarea factorilor nocivi din mediu nu aparțin sistemelor diferențiate de apărare (propriu-zise). Ele se confundă cu funcția și procesele de digestie. Acest proces la nivel celular ia aspectul pinocitozei sau fagocitozei ; la pluricelulare, funcția respectivă aparține în mare parte tubului digestiv. Pe o treaptă superioară de evoluție, aceste mecanisme sînt integrate într-un sistem specializat de apărare contra macromoleculelor informaționale care au reușit să depășească barierele mecanice și tubul digestiv. Este vorba de celule mezenchimale, înalt diferențiate și specializate, avînd rolul de a intercepta, endocita (prin fagocitoză și/sau pinocitoză) și distruge (prin intermediul enzimelor prezente în aparatul lizozomal hipertrofiat la extrem) orice substanță macromoleculară care a reușit să pătrundă în spațiul extracelular al organismului.

Întrucît mecanismele apărării enzimatice sînt prin definiție nespecifice în raport cu originea substratului, trebuie precizat mecanismul prin care se realizează discriminarea self-ului de nonself la nivel enzimatic. Această discriminare este posibilă grație existenței de liganzi imuni legați de celulele nivelului enzimatic.

Complexitatea foarte mare a structurilor macromoleculare, care în general alcătuiesc materia vie, și în special a celor care intră în arhitectonica membranelor celulare implică posibilitatea unei extreme diversități compoziționale inter- și intraspecie. Structurile moleculare variază în limite largi de la o specie la alta și chiar la indivizi aparținînd aceleiași specii. În condițiile acestei imense varietăți structurale, organismul elaborează

enzime care prezintă o extrem de variată specificitate de substrat, dar al căror spectru nu cuprinde fenotipic niciodată structura biochimică caracteristică macromoleculelor proprii.

În mod real însă, nivelul enzimatic de apărare nu discriminează între self și nonself. Exemplu : la nivel luminal, enzimele digestive distrug atît agenți din afară, cît și propriile țesuturi (dacă acestea din urmă nu sînt bine protejate). Situații clinice de acest fel pot fi : pancreatita prin autoliză tripsinică sau ulcerul gastroduodenal prin digestie clorhidro-peptică. La nivelul mediului intern (sînge), liza nu apare datorită faptului că nivelul enzimatic este activat de liganzi imuni care au atins sau depășit un anumit prag.

În funcție de sediul de desfășurare a acțiunii structurilor nivelului enzimatic, acesta operează :

— în afara organismului (la nivelul pielii) și intraluminal ;
— în mediul intern (sînge, limfă) și intracelular (PMN, macrofage).

A. Acțiuni în afara organismului și intraluminal

Două elemente esențiale contribuie la funcțiile de liză enzimatică în afara organismului (piele) și intraluminal (la nivelul mucoaselor căilor respiratorii, digestive, genitourinare).

Componenta enzimatică exprimată prin secrețiile enzimatice ale structurilor (care fac parte și din nivelul mecanic de apărare : abundența, consistența și compoziția secrețiilor și a mucusului care acoperă tegumentele și mucoasele). Relativ la compoziție, unele secrții posedă mucoproteine cu acțiune antimicrobiană și de inhibare a anumitor virusuri ; ele acoperă sau protejează receptorii celulari față de acțiunea acestora. O serie de secrții posedă enzime proteolitice, iar altele lizozim.

Lizozimul este prezent în cele mai multe umori, printre care saliva, lacrimile, plasma sanguină, urina și laptele de femeie (față de cel de vacă)* De asemenea, este prezent în mari cantități în albușul de ou și în celule polinucleare.

Avînd acțiune bactericidă și litică asupra unor microorganisme, lizozimul reprezintă un factor de protecție a mucoaselor și țesuturilor care vin în contact cu agenții patogeni. De exemplu, lacrimile au o puternică acțiune bactericidă prin concentrația lizozimului pe care-l conțin, mai mare decît toate celelalte umori ale organismului, asigurînd protecția conjunctivei față de agenții patogeni ; în diluție de 1/40 000, lacrimile lizează complet o suspensie de *Micrococcus lysodeikticus*.

Lizozimul este o proteină formată dintr-un lanț polipeptidic de 129 de aminoacizi, cu structura primară și configurație spațială cunoscute. De reținut că în cadrul configurației sale spațiale (fig. 20.3), lizozimul conține un peptid buclat printr-o legătură disulfidică, care constituie determinantul antigenic conformațional al moleculei acestui polipeptid. El contribuie la fixarea complementului de către IgA (fig. 20.3).

* Aceasta explică de ce copiii hrăniți cu lapte de femeie fac mai puține infecții intestinale decît cei hrăniți cu lapte de vacă.

Lizozimul produce dizolvarea enzimatică a peretelui celular al bacteriilor prin depolimerizarea și hidrolizarea mucopolizaharidelor care se găsesc în acesta. În general, germenii Gram-negativi și cei patogeni rezistă mai bine decît cei Gram-pozitivi și saprofiți la acțiunea lizozimului.

Alte secreții conțin **fibronectin** (Gelfand, 1984), glicoproteine ce se găsesc în asociere cu matricele extracelulare, cu rol protector antimicrobian, în special la nivelul pielii.

Ca bariere de protecție enzimatică mai sînt:

— sucul gastric (prin aciditate și pepsină);

— bila și sucul pancreatic (care conferă conținutului intestinal o acțiune antitoxică pronunțată);

— urina (care sterilizează uretra datorită ușoarei sale aciditați) (Sobel, 1984).

Acești factori generează cadrul adecvat pentru realizarea celui de-a doilea element al apărării „enzimatice" externe și intraluminale.

Flora normală care populează pielea, mucoasele și anumite cavități cu deschidere exterioară, destul de variată și permanentă, are un rol deosebit în apărarea antiinfecțioasă, în special prin antagonismul microbian. În natură, speciile microbiene care ajung în același spațiu se influențează reciproc, relațiile stabilite putînd fi schematizate în felul următor:

— două sau mai multe specii se dezvoltă în același mediu fără a se influența reciproc (*Bacillus anthracis* se dezvoltă în același mediu cu bacilul rujetului) sau se multiplică în interiorul aceluiași organism, provocînd infecții mixte;

— două specii se dezvoltă în același mediu, completîndu-și reciproc deficiențele de sinteză (*Haemophylus conis* se dezvoltă în apă peptonată numai împreună cu *H. parainfluenzae*; aceste două specii sintetizează, una pentru cealaltă, factorii de creștere de care au nevoie și care nu se găsesc în mediu). În cazul dat, influențele reciproce sînt de natură simbiotică;

— prezența unei specii favorizează multiplicarea altei specii. Astfel, microbii aerobi, consumînd oxigenul dintr-un spațiu închis, înlesnesc multiplicarea germenilor anaerobi; produșii rezultați din metabolismul unei specii favorizează multiplicarea altei specii microbiene etc. În cazurile date, influența reciprocă este de natură metabolică;

— unele specii elimină alte specii din mediul în care se cultivă. Astfel, *Actinomyces grisaeus* nu tolerează în zona de pămînt în care se dezvoltă prezența altor specii, pe care le elimină; se dezvoltă numai în cultură pură. În acest caz, avem de-a face cu un fenomen antagonic, de o concurență vitală în lumea ființelor microscopice. În natură există numeroase exemple de asemenea concurențe vitale: bacilul cărbunelui nu se dezvoltă în medii lichide decît în cultură pură; în mediile infectate el nu se multiplică, iar asemenea culturi sînt inofensive chiar pentru speciile cele mai receptive la acțiunea nocivă a bacilului cărbunelui. Streptococul izolat din erizipelul uman este un puternic antagonist față de bacteria cărbunoasă; inoculat înainte sau chiar după infecția experimentală cu *Bacillus anthracis*, el oprește evoluția bolii. Însușiri asemănătoare streptococului sau chiar mai accentuate posedă bacilul piocianic; culturile acestuia injec-

tate în jurul edemului cărbunos, provocat la cobai sau iepure, opresc dezvoltarea bolii infecțioase.

Antagonismul unei specii este consecința unor cauze parțial cunoscute :

— vitalitatea mai mare a speciei antagoniste, care epuizează substanțele nutritive necesare speciei concurente ;

— modificarea mediului prin produsele de metabolism elaborate de specia antagonistă, care creează condiții nefavorabile speciei concurente ;

— elaborarea de către actinomicete, mucegaiuri și bacterii a unor substanțe cu acțiune specifică, denumite substanțe antibiotice.

La om, antagonismul microbian apare mai evident în intestin. Aici, un agent patogen trebuie să facă față microflorei normale care îi poate modifica virulența, antigenitatea, proprietățile de cultură etc. Astfel, *Escherichia coli*, care trăiește saprofit în intestinul omului, este un antagonist al speciei *Salmonella typhimurium*, al germenilor din genul *Shigella*, al stafilococului etc. Se consideră că, în cazurile date, la baza antagonismului stă capacitatea microbilor saprofiți de a elabora anumite substanțe insuficient identificate, denumite „inhibine" , care împiedică dezvoltarea germenilor patogeni.

În afară de antagonism, flora normală care populează pielea*, mucoasele și unele organe cavitare mai intervine și pe alte căi în apărarea antiinfecțioasă. Astfel, în vagin se găsește mai ales *Bacillus doderleini*, care este acidofil. Din această cauză, secreția vaginală normală are o acțiune bactericidă ; dispariția bacilului menționat este însoțită de apariția unui proces patologic.

La nou-născut, în primele ore după naștere tubul digestiv este steril ; după 10—12 ore, microbii pătrund din mediul ambiant, mai ales odată cu laptele matern, și în timp de 2—3 zile microflora are un caracter accidental. În continuare, pînă la 8—12 luni cît durează alăptarea, în tubul digestiv predomină *Lactobacillus bifidus*, cu rol important în apărarea sugarului, față de diferitele tulburări digestive. Treptat, el este înlocuit de *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus*, *Clostridium sporogenus*, *Cl. putrificans*, *Cl. perfringens* etc.

Este interesant că nu toate zonele corpului posedă aceeași putere autosterilizantă. Astfel, pielea din regiunea palmară este mai intens autosterilizată decît aceea de pe dosul mîinii. De asemenea, speciile microbiene împotriva cărora pielea normală exercită o acțiune autosterilizantă nu fac parte din flora sa obișnuită. Astfel, stafilococul citrin, microb al florei normale, se izolează aproape constant de pe pielea mîinilor. Capacitatea de autosterilizare a pielii este datorată acidității sale (pH = 5,3) produsă de acizii grași nesaturați (în special de acidul oleic) și de acidul lactic, lizozimului, uscăciunii etc.

---

* Acțiunea antimicrobiană a pielii este ilustrată de următoarea experiență : se umectează pielea normală cu o cultură de bulion de streptococ hemolitic. După 3 minute, în cultură se găsesc 30 000 000 coci, după 60 minute, 1 722 000, iar după 120 minute numai 7 000 coci. Alți microbi (*Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas pyocyanea*) se distrug după 10 minute.

Scanned with OKEN Scanner

B. Acțiuni la nivelul mediului intern și intracelular

Fagocitoza reprezintă cel mai important mecanism al rezistenței antiinfecțioase (Wade, 1983); de fapt, prin aceasta, este desăvîrșit lanțul cibernetic al prelucrării antigenice. Este un proces care se observă nu numai în mediul intern (în sînge), ci și în celulele specializate de la nivelul mucoaselor intraluminale.

Fagocitoza poate fi efectuată de către celule strict specializate pentru aceasta („profesioniste" = monocite, macrofage, eozinofile, neutrofile) sau de celulele „amatoare" (fibroblaști) (Wade, 1983).

Dintre cele mai active teritorii de fagocitoză se citează *alveola pulmonară*, cu celulele ei macrofage (tabelul 24.IV). Multe din aceste celule prezintă și funcție de APC (vezi p.135), fiind astfel și mai mult integrate SI.

Dar, poate cel mai important organ în fagocitoză și în detoxifieri, ca element de bază în distrugerea surplusului de informație biostructurală (antigenică), este *ficatul*. „Lacurile" sale sinusoidale, pline de celule fagocitare (celule Kupffer, vezi fig. 18.1) constituie elementul esențial al nivelului de apărare enzimatic (Schaffner, 1982). Ficatul preia preferențial bacterii care sînt corespunzător opsonizate (integrare imună) (Cates, 1983). În acest sens se știe că, la bolnavii suferind de ciroză hepatică sensibilitatea la infecții este crescută, în parte, datorită scăderii fagocitare a celulelor Kupffer (Schaffner, 1982). La funcția de fagocitoză se adaugă, ca elemente specifice ale nivelului enzimatic al apărării, și procesul de detoxifiere (Dinu, 1982) și de biotransformare a medicamentelor (Stroescu, 1982).

Asemănător funcției ficatului, *splina* îndeplinește un rol major în fagocitoza agenților infecțioși diverși, din care mulți sînt distruși preferențial. Macrofagele splinei sînt într-un permanent contact cu nivelul al treilea de apărare (integrare), adică cu celulele B și T. Macrofagele splenice îndeplinesc funcția de APC; îndepărtarea lor prin splenectomie favorizează infecțiile (Scheld, 1984).

Rolul macrofagelor din alte țesuturi (de ex., din suprarenale) nu este bine definit (Schaffner, 1982).

Substanțele cu acțiune antimicrobiană care circulă în sînge, în limfă și în diferite țesuturi, adică numeroșii factori umorali au un rol deosebit în apărarea enzimatică.

Betalizinele, substanțe bactericide termostabile, se găsesc în concentrație mare în serul șobolanilor, iepurilor, oilor, boilor și cîinilor.

Leucinele, de asemenea substanțe bactericide termostabile, extrase din leucocite, provoacă moartea germenilor Gram-pozitivi fagocitați; sînt eliberate în mediul exterior numai după moartea leucocitelor.

Fagocitinele, substanțe bactericide termostabile, acționează asupra germenilor Gram-negativi.

Plakinele, substanțe asemănătoare leucinelor, sînt extrase din trombocite.

Properdina este o proteină serică care, singură, este inactivă. Ea acționează în asociație cu componentele complementului, în prezența ionilor de magneziu și a temperaturilor ridicate, distrugînd *in vivo* unele bacterii Gram-negative, unele protozoare etc.

Scanned with OKEN Scanner

Obsistina și *bactericidina*, principii litice puse în evidență în serul normal, acționează asupra pereților bacteriilor și ai bacililor Gram-negativi în prezența calciului.

Factorul detoxifiant al endotoxinelor acționează asupra endotoxinelor, fără contribuția complementului.

Proteina C reactivă lipsește în serul normal al omului. Ea apare în procesele de necroză și în multiplele procese inflamatoare acute (infarct de miocard, unele hepatopatii, unele forme de reumatism etc.), fiind sintetizată exclusiv de ficat.

În prezența ionilor de calciu, formează precipitate cu polizaharidele pneumococice somatice, caracteristice speciei, diferite de cele capsulare specifice de tip.

Interferonul (IFN) (vezi și p. 185) este un sistem defensiv pe care organismul îl opune infecției virale, în special în faza acută, prin intermediul unui proces de „interferență". El are ca substrat o proteină bazică, cu g. m. relativ mică (20 000—34 000 dal), elaborată de celulele infectate cu anumite virusuri (picornavirusuri, arbovirusuri, microvirusuri, papovavirusuri). IFN are capacitatea de a se fixa pe membrana altor celule și de a împiedica multiplicarea virusului în acestea, prin introducerea unui inhibitor care blochează translația RNA-ului mesager viral.

În sensul apărării enzimatice sînt importante unele caracteristici ale lui:

— eliberat ca răspuns la infecția cu un virus, IFN este activ și în prevenirea multiplicării altor tipuri de virusuri neînrudite;

— IFN produs de o anumită linie celulară este activ numai față de antigene similare (! specificitate sau nespecificitate — vezi p. 47);

— un tip deosebit de IFN este eliberat *in vivo* de către celule sub acțiunea endotoxinelor bacteriene. El pare a fi prezent în celule într-un stadiu preformat și, sub acțiunea endotoxinei O, este eliberat, nu sintetizat.

IFN posedă capacitatea de a interfera cu multiplicarea virusurilor, pe care o inhibă. El are o acțiune protectoare asupra celulei infectate, contribuind astfel la limitarea procesului infecțios viral. Acțiunea lui se exercită pe cale indirectă, prin intermediul unui „mediator" reprezentat de o altă proteină antivirală, a cărei elaborare este controlată de IFN și care blochează formarea intracelulară de noi particule virale complete.

Sinteza IFN este controlată genetic: fiind reprimată în celule normale, se poate dereprima în cele infectate. Mecanismul probabil de acțiune comportă doi timpi:

— primul timp, în care, prin depresie, se induce formarea în celulă a unui RNA mesager, care codifică formarea moleculei de interferon;

— al doilea timp, în care IFN este transportat pe cale sanguină sau limfatică prin organism spre celulele infectate unde stimulează formarea unei alte proteine inhibitoare a translației (*Translation Inhibitory Protein*, TIP). Aceasta blochează, la nivelul ribozomilor, transferul și lectura informației corespunzătoare RNA viral, dar nu și pe cea corespunzătoare RNA celular normal.

Natura IFN produs depinde de celula-țintă. Astfel, aproape 1% din limfocitele mari și granuloase din sîngele periferic, denumite NK, recunosc și distrug celule străine (tumorale sau infectate de un virus); în cursul procesului de recunoaștere și distrugere, celulele străine secretă IFN. Este

Scanned with OKEN Scanner

un mecanism de amplificare care sugerează că interferonul intervine în mijloacele de apărare a organismului contra celulelor aberante.

Elaborarea IFN este stimulată nu numai de virusuri, dar și de alți agenți de origine naturală sau sintetică, cum ar fi : RNA dublu helicoidal, elenina (extrasă din *Penicillinum funiculosum*), statolonul (extras din *Penicillinum stoloniferum*), tiloronul (o amină aromatică cu g. m. mică), polinucleotidele sintetice (acizii poliinozilic și policitidilic) etc.

Celulele sistemului reticuloendotelial, fixe sau mobile, sînt, de asemenea, importante producătoare de IFN. Macrofagul, în special cel de tip peritoneal, este un activ producător de interferon.

Activitatea protectoare a IFN necesită cantități infime de substanță activă (de ordinul unei molecule per celulă). Poate acționa și la distanță de celula producătoare, transportul realizîndu-se pe cale hematogenă sau limfatică, iar rezistența pe care o conferă pare a avea o durată medie de două săptămîni. Rezistența poate fi apreciată *grosso modo* prin protecția conferită macrofagelor cultivate *in vitro* și infectate cu suspensii virale.

Utilitatea IFN în clinica infecțiilor virale este încă limitată, iar cea a „inductorilor" lui s-a dovedit deocamdată lipsită de interes. Pînă în prezent s-au putut obține unele rezultate încurajatoare în terapia anumitor infecții cutanate experimentale cu vaccin variolic sau la copii cu virus citomegalic (Borecki, 1983). Rezultatele favorabile sînt însă discutabile în unele encefalite, tumori și infecții provocate de rinovirusuri și de virusul gripal. Se speră că, în viitor, obținerea unor cantități suficiente de IFN de origine umană și blocarea represorului endogen, care limitează elaborarea acestuia, vor îngădui o eficiență mai semnificativă în terapia cu interferon. La baza acestei terapii se află acțiunea indirectă a IFN. El poate proteja celula infectată chiar împotriva virusului care i-a adus sinteza. Prin această autointerferență, arbovirusurile sînt inhibate în culturi de celule de către propriul lor IFN.

Factorii tisulari cu efect antimicrobian au fost izolați din țesuturile și organele normale ale animalelor. Astfel :

— din splină, timus, pancreas, tiroidă de vițel și porc s-au obținut extracte saline de natură polipeptidică bazică, care conțin cantități mici de lizină și arginină, active față de *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes* ;

— din eritrocitele de om și de bovidee s-a izolat un polipeptid cu acțiune antimicrobiană față de *Corynebacterium diphteriae* ;

— din ficatul și splina de șobolan și cobai s-a obținut o substanță de natură lipidică, cu efect antipneumococic ;

— în exsudatele inflamatoare ale plămînului se găsesc polipeptide cu efect antipneumococic ;

— în laptele de femeie, de oaie și de vacă s-a evidențiat un principiu bactericid față de streptococul hemolitic (lacteina) etc.

În plus, s-a constatat că nucleinele, protaminele, acizii grași și esterii lor au o acțiune antibacteriană.

La acești factori endogeni se încadrează : *unele substanțe care rezultă din metabolismul tisular viciat de hipoxie, din tulburările enzimatice, din fenomenele de interferență sau de competiție între produsele microbiene și cele tisulare, între produsele microbiene și enzime* etc. Este vorba de sub-

stanțe care contribuie, de asemenea, ca factori inhibitori la combaterea acțiunii germenilor și a toxinelor lor. Aici intră, de exemplu, acidul lactic, acidul carbonic, aminoacizii rezultați din procesele de proteoliză, care acumulîndu-se realizează acidifierea țesutului infectat, fiind împiedicată multiplicarea germenilor. Tot aici intră și acumularea unor peptide cu acțiune puternic bactericidă, a unor enzime proteolitice, de tipul catepsinei, a unor enzime glicolitice de tipul lizozimului etc.

III. NIVELUL DE LIGAND IMUN ÎN APĂRARE

Cel de-al treilea nivel de apărare este suma celorlalte niveluri, iar pe plan informațional este mult superior. De fapt, acest nivel nici nu ar trebui considerat „de apărare". Prin însăși ligandul imun, sistemul — care este SI — nu are capacitate de distrugere. Legăturile care se stabilesc între liganzi, ca și capacitatea de a integra noi informații biostructurale (probabil prin mutații somatice) reprezintă esența existenței SI, ca sistem antientropic superior de organizare. De altfel, cele mai grave infecții nici nu se produc în cazul alterării sistemului de liganzi imuni (de exemplu, deficitul de IgA este prezent la 1 din 700—1 000 nașteri, fără exprimare clinică de infecție), ci a sistemelor inferioare: mecanic și enzimatic, care sînt esențiale în protejare și distrugere.

Sistemul de liganzi imuni creează cadrul adecvat de exprimare a homeostaziei, a echilibrului impus de existența informației biostructurale antigenice. Toate sistemele și elementele anatomice și biostructurale menționate sînt integrate în constituția SI (Ig secretorii, macrofage cu rol de APC, limfocite T și B, limfokine etc.).

În mod clasic (Saragea, 1982 c), sistemul de ligand, ca element al rezistenței contra infecțiilor, generează rezistența „specifică". Dobîndită în cursul vieții individuale, rezistența specifică poate fi activă sau pasivă (tabelul 24.X).

Tabelul 24.X

Comparație între imunitatea pasivă și cea activă (legată de imunoglobuline = anticorpi)

Caracteristici	Activă	Pasivă
Originea anticorpilor	același organism	alt organism
Intensitatea	mare	medie spre scăzută
Modul de achiziție	— boală — clinică — subclinică — vaccinare cu: germen omorît — germen „atenuat" — toxine	administrare de Ac prin: placentă colostru seroterapie
Timpul necesar pentru dezvoltare	5—14 zile	imediat după administrare
Durata	luni — ani	zile — săptămîni
Reactivarea	ușoară „booster doses"	risc de șoc anafilactic
Folosirea	profilactică	terapeutică și profilactică

Imunitatea dobîndită în mod activ poate fi:

Imunitatea naturală, cînd apare ca urmare a unei boli infecțioase vindecate; de exemplu, febra tifoidă și alte boli infecțioase lasă în urma lor o imunitate solidă, care durează toată viața. Altele conferă o imunitate trecătoare (herpesul) sau nu conferă nici o imunitate.

Imunitatea artificială cînd apare ca urmare a unei vaccinări realizate cu germeni vii sau atenuați, capabili să provoace o boală ușoară sau ocultă, cu germeni omorîți, cu doze subletale de toxină sau de anatoxină.

Imunitatea dobîndită în mod pasiv poate fi:

— *congenitală*, cînd se transmite de la mamă la făt, este trecătoare și durează atît cît în organismul imunizat persistă anticorpii transferați de la mamă;

— *artificială*, cînd se capătă prin transfer pasiv de ser sanguin provenit de la un organism imun, se instalează și persistă atît timp cît în organismul receptor persistă anticorpii proveniți de la donator.

CAPITOLUL 25

Mijloace complexe, integrative, de apărare*

„Uşor îl poţi răpune pe cel care de *arme* nu dispune".

J. Maszczynski

I. FIZIOPATOLOGIA INFLAMAŢIEI

A. Etiologie şi patogenie

Inflamaţia este un proces patologic complex care include, pe de o parte, fenomene alterative şi, pe de altă parte, fenomene reacţionale vasculoexsudative şi proliferative, la care se adaugă fenomene reparatorii (fig. 25.2). Acest proces declanşat şi armat specific se desfăşoară prin mecanisme nespecifice. El are o etiologie multifactorială, putînd fi indus de numeroşi agenţi şi de variate condiţii etiologice.

1. AGENŢI ETIOLOGICI

Agenţii etiologici ai inflamaţiei sînt multipli şi foarte variaţi : microorganisme patogene (bacterii, virusuri, ricketsii, fungi etc.), paraziţi animali (mono- şi pluricelulari), unii agenţi fizici (radiaţii ionizante şi neionizante, energie electrică, frig, căldură, traume mecanice etc.), substanţe chimice exogene (ulei de croton, terebentină, caolin, dextran, caragenină etc.) şi endogene, de tipul acizilor biliari, ureei etc. (care produc leziuni la nivelul sediului eliminării lor din organism pe alte căi decît cele fiziologice), produşi ne- şi specifici rezultaţi din procese necrotice sau din distrugeri (striviri) tisulare etc.

Acţiunea directă a oricăruia dintre agenţii inflamatori poate afecta vasele mici, colagenul, proteinele necolagene interstiţiale şi celulare ale parenchimului ce suportă agresiunea. Aceste fenomene alterative eliberează şi/sau activează o serie de mediatori şi enzime (antigene self) care reprezintă mecanismul de declanşare *(trigger mechanism)* a fenomenelor reacţionale.

Înşiruirea unor atît de multe cauze (agenţi etiologici), a atîtor tipuri de informaţie, urmată de manifestarea, de cele mai multe ori, similară din partea organismului, în procesul inflamator, sugerează şi mai mult că agenţii etiologici nu acţionează decît asupra unor structuri care posedă, prin modul lor de alcătuire, prin organizarea lor intimă, capacitatea de a reacţiona la aceste mesaje atît de diverse. Altfel spus, inflamaţia ar putea reprezenta reactivitatea structurilor organismului ce aparţin reţelei de informaţii, în sens restrîns a reţelei imune. Ele declanşează răspunsuri

---

* Bibliografia acestui capitol este inserată în bibliografia generală, la sfîrşitul secţiunii V.

Scanned with OKEN Scanner

de reechilibrare în cadrul rețelei informaționale a organismului, care se traduc prin modificări, mai ales ale microcirculației, caracterizate prin creșterea calibrului și permeabilității vaselor mici, scăderea vitezei de circulație a sîngelui (stază), modificări de hemostază (coagulare intravasculară), marginație, diapedeză și migrarea leucocitelor (chemotaxis) și constituirea exsudatului inflamator.

La constituirea exsudatului inflamator contribuie atît fenomenele proliferative, cît și modificările biochimice (metabolice) care au loc în focarul inflamator. Fenomenele vasculoexsudative și exsudatul inflamator limitează efectele lezionale ale factorului cauzal și, eventual, împiedică răspîndirea lui în organism; alte fenomene contribuie apoi la asanarea focarului inflamator. Ele participă împreună cu fenomenele proliferativ-reparatorii fie la vindecarea anatomică *(restitutio ad integrum)*, fie la cicatrizare, fie la cronicizarea inflamației.

În categoria agenților inflamatori care provoacă fenomene lezionale locale și, prin intermediul acestora (mecanism de declanșare), fenomene vasculoexsudative și proliferativ-reparatorii, se descriu:

— agenți inflamatori (virusuri, bacterii etc.) cu proprietăți imunogene sau de haptenă care, cuplîndu-se cu un „purtător" (proteină tisulară), devin antigene complete;

— agenți etiologici ce produc leziuni moderate ale țesuturilor care suportă agresiunea (de ex., agenți fizici); acestea din urmă eliberează în mediul intern (unde își desfășoară activitatea celulele SI) Ag self, care vor modifica echilibrul rețelei; într-o terminologie mai veche (Saragea, 1982 a) se afirmă că acestea se modifică în sensul că devin nonself pentru organismul-gazdă sau capătă proprietăți antigenice (autoantigene dobîndite).

2. REACTIVITATEA ORGANISMULUI

Este evident că agenții provocatori ai unei reacții inflamatorii aduc în organism informație sau, mai exact, aduc informația în mediul intern. Organismul, prin SI organizat funcțional să preia informația de tip antigenic, fie ea nonself sau self, va reacționa (în conformitate cu prezentarea făcută în secțiunea IV) în trei etape: aferentă, integrativă și eferentă. În funcție de mecanismele, de individualitatea fiecărui organism, de starea în care el se află, reactivitatea SI poate fi diferită; la acțiunea unui același Ag, agent inflamator, un organism răspunde într-un anumit mod, în timp ce altul poate chiar să nu răspundă. Este greu de precizat motivul pentru care există asemenea diferențe și calea pe care reactivitatea SI o urmează. Cu toate acestea, unele explicații există (vezi p. 124).

Se poate deci admite că reactivitatea imună, specifică fiecărui organism, determină un anumit tip de inflamație, adică o anumită modalitate de instalare a fenomenului (a mecanismului specific de ligand imun) (vezi p. 210), dependentă de molecule (Ig) sau de celule (T_C și T_D); se poate observa că și în cazul inflamațiilor, spre finalul prelucrării antigenice, calea finală poate fi comună, dat fiind că etapa III din funcționalitatea SI este nespecifică.

Rezultă că nu există agenți etiologici care produc inflamații „pure" în sensul clasic al noțiunii. În realitate, acțiunea agenților etiologici sau

majoritatea lor interferează primitiv sau secundar cu acțiunea altor mecanisme nespecifice sau specifice în cadrul SI, care permite un anumit grad de individualizare a cîtorva tipuri de inflamații; în toate există fenomene lezionale și reacționale caracteristice tuturor tipurilor de inflamație.

Dificultatea clasificării inflamațiilor derivă din numeroasele criterii care pot fi utilizate: în funcție de etiologia ei, de stadiul de evoluție, de caracteristicile morfofuncționale ale organismului sau țesutului afectat și de particularitățile reactive ale organismului ce suportă agresiunea. La aceste variabile se adaugă și intervenția unor „mediatori" care se eliberează sau a unor sisteme enzimatice care se activează prin mecanisme, uneori obscure, într-o succesiune dificil de precizat și cu un rol nu totdeauna cunoscut; intervenția lor declanșează, se înlănțuie, se interpătrunde cu fenomenele vasculoexsudative, proliferative și reparatorii.

În ciuda multiplelor variabile necunoscute, apariția și evoluția inflamației se calchează pe schema generală a funcționalității SI recunoscînd: un mecanism de declanșare, adică intrarea, și un proces efector, adică ieșirea. Această sistematizare urmărește să precizeze, pe de o parte, locul și rolul fenomenelor lezionale și, pe de altă parte, mecanismele fenomenelor reacționale. Ea subordonează mecanismul de declanșare a fenomenelor lezionale, iar fenomenele reacționale sînt, la rîndul lor, subordonate mecanismului de declanșare.

Particularitățile structurale ale organului sau țesutului lezat explică varietatea fenomenelor inflamatoare produse de același agent etiologic. Astfel, *Salmonella typhimurium* produce inflamații proliferative în țesutul limfatic și exsudative în parenchimul pulmonar; *Mycobacterium tuberculosis* produce inflamații alterative (în pulmon), exsudative (în pleură) sau proliferative (în piele). În toate formele de inflamație produse de germenii amintiți, și încă de alții, coexistă, în proporții variabile, toate fenomenele caracteristice inflamației. Diferența dintre ele este numai cantitativă; predomină o categorie de fenomene în dauna celorlalte. Așa se întîmplă, de exemplu, cu fenomenele vasculoexsudative marcate, frecvent observate în inflamațiile care evoluează în țesutul conjunctiv lax, reduse în inflamațiile țesutului muscular și foarte reduse în cele ale țesutului osos, care limitează, pînă la anulare, modificările de calibru ale vaselor. Intensitatea acelorași fenomene depinde, de asemenea, de integritatea inervației (asimetria inervației se însoțește de evoluția diferită a inflamațiilor localizate pe segmente simetrice), de hiperemie care accentuează *vs* ischemie, care inhibă evoluția inflamației, de staza venoasă, care, prin tulburarea respirației și a metabolismului intim tisular, favorizează fenomenele lezionale și evoluția torpidă a inflamației etc.

3. PATOGENIA INFLAMAȚIEI (REACȚIA PROPRIU-ZISĂ DINTRE AGENTUL ETIOLOGIC ȘI MACROORGANISM)

Interrelația dintre agentul inflamator și reactivitatea organismului determină particularitatea exprimării anatomoclinice a inflamației.

Din acest punct de vedere, în funcție de celula imună efectoare și de ligandul imun specific implicat, se descriu inflamații care au la bază:

— liganzi imuni de tipul imunoglobulinelor,

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea lor interferează primitiv sau secundar cu acțiunea altor mecanisme nespecifice sau specifice în cadrul SI, care permite un anumit grad de individualizare a cîtorva tipuri de inflamații ; în toate există fenomene lezionale și reacționale caracteristice tuturor tipurilor de inflamație.

Dificultatea clasificării inflamațiilor derivă din numeroasele criterii care pot fi utilizate : în funcție de etiologia ei, de stadiul de evoluție, de caracteristicile morfofuncționale ale organismului sau țesutului afectat și de particularitățile reactive ale organismului ce suportă agresiunea. La aceste variabile se adaugă și intervenția unor „mediatori" care se eliberează sau a unor sisteme enzimatice care se activează prin mecanisme, uneori obscure, într-o succesiune dificil de precizat și cu un rol nu totdeauna cunoscut ; intervenția lor declanșează, se înlănțuie, se interpătrunde cu fenomenele vasculoexsudative, proliferative și reparatorii.

În ciuda multiplelor variabile necunoscute, apariția și evoluția inflamației se calchează pe schema generală a funcționalității SI recunoscînd : un mecanism de declanșare, adică intrarea, și un proces efector, adică ieșirea. Această sistematizare urmărește să precizeze, pe de o parte, locul și rolul fenomenelor lezionale și, pe de altă parte, mecanismele fenomenelor reacționale. Ea subordonează mecanismul de declanșare a fenomenelor lezionale, iar fenomenele reacționale sînt, la rîndul lor, subordonate mecanismului de declanșare.

Particularitățile structurale ale organului sau țesutului lezat explică varietatea fenomenelor inflamatoare produse de același agent etiologic. Astfel, *Salmonella typhimurium* produce inflamații proliferative în țesutul limfatic și exsudative în parenchimul pulmonar ; *Mycobacterium tuberculosis* produce inflamații alterative (în pulmon), exsudative (în pleură) sau proliferative (în piele). În toate formele de inflamații produse de germenii amintiți, și încă de alții, coexistă, în proporții variabile, toate fenomenele caracteristice inflamației. Diferența dintre ele este numai cantitativă ; predomină o categorie de fenomene în dauna celorlalte. Așa se întîmplă, de exemplu, cu fenomenele vasculoexsudative marcate, frecvent observate în inflamațiile care evoluează în țesutul conjunctiv lax, reduse în inflamațiile țesutului muscular și foarte reduse în cele ale țesutului osos, care limitează, pînă la anulare, modificările de calibru ale vaselor. Intensitatea acelorași fenomene depinde, de asemenea, de integritatea inervației (asimetria inervației se însoțește de evoluția diferită a inflamațiilor localizate pe segmente simetrice), de hiperemie care accentuează *vs* ischemie, care inhibă evoluția inflamației, de staza venoasă, care, prin tulburarea respirației și a metabolismului intim tisular, favorizează fenomenele lezionale și evoluția torpidă a inflamației etc.

3. PATOGENIA INFLAMAȚIEI (REACȚIA PROPRIU-ZISĂ DINTRE AGENTUL ETIOLOGIC ȘI MACROORGANISM)

Interrelația dintre agentul inflamator și reactivitatea organismului determină particularitatea exprimării anatomoclinice a inflamației.

Din acest punct de vedere, în funcție de celula imună efectoare și de ligandul imun specific implicat, se descriu inflamații care au la bază :

— liganzi imuni de tipul imunoglobulinelor,

Scanned with OKEN Scanner

— liganzi imuni care sînt celule T_C sau T_D,

— liganzi imuni de tipul PMN (reacția de tip Schwartzmann — Sanarelli).

Primele două tipuri de reacții au fost deja descrise (p. 210). Al treilea, prezintă cîteva particularități și probleme controversate pe care le prezentăm în continuare. Ne referim la inflamațiile declanșate de endotoxinele germenilor Gram-negativi care acționează pe un fond de hipersensibilitate nespecifică de tip Schwartzmann—Sanarelli.

Sanarelli a constatat (în 1924) că injectarea pe cale intravenoasă a vibrionului holeric produce o stare de hipersensibilizare, pe fondul căreia inocularea ulterioară (la 24 sau 48 de ore) a unui filtrat nepatogen de bacili coli provoacă moartea animalului de experiență. Fenomenul se produce și dacă injecția preparantă este reprezentată de germeni vii sau morți foarte variați, de filtratele culturilor acestor germeni, de diferite extracte bacteriene și chiar de unele substanțe coloidale ca torotrastul, albastrul de tripan, cărbunele coloidal etc., iar cea declanșantă este fie de endotoxine de tipul celor descrise de Boivin și Mesrobeanu, fie de neurotoxina termolabilă descrisă de Mesrobeanu și Marx etc.

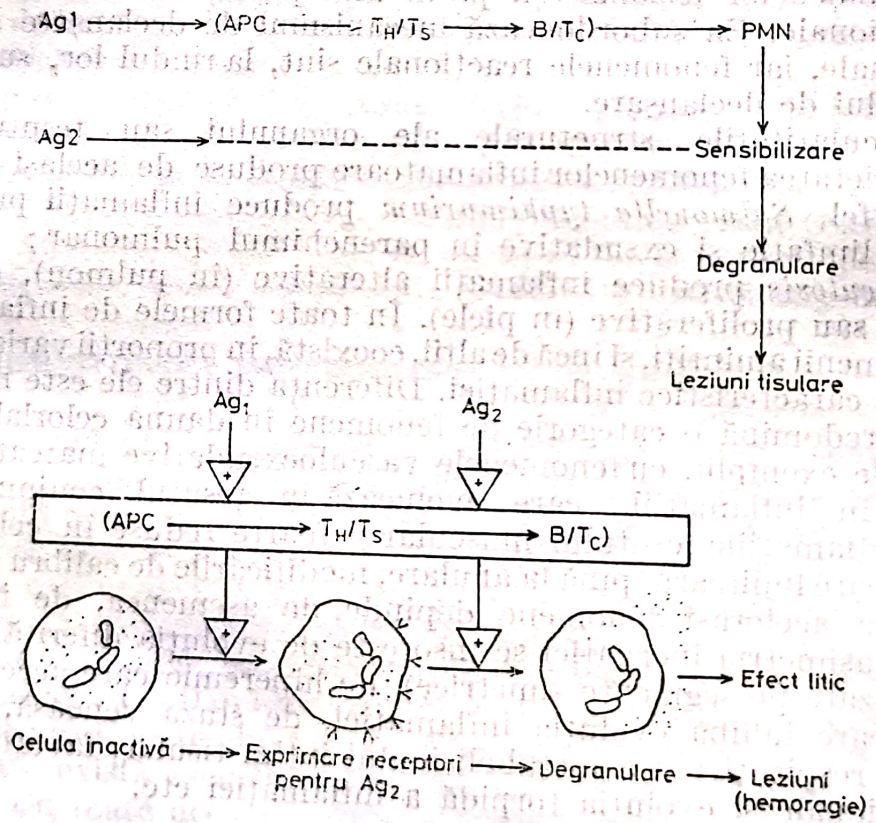


Fig. 25.1. — Reacția Schwartzmann—Sanarelli.
Ag1 = Ag sensibilizant ; Ag2 = Ag declanșant (între cele două Ag nu există identitate epitopică, de structură) ; APC = celulă ce prezintă Ag ; T_H = limfocit helper ; T_S = limfocit supresor ; B = limfocit B ; T_C = limfocit citotoxic ; PMN = polimorfonucleare.

Asemănarea acestei reacții cu șocul anafilactic este foarte mare ; deosebirea constă în faptul că în timp ce în cazul reacției anafilactice Ag este strict specific, adică același la diferitele contacte cu ligandul imun (IgE), în reacția Sanarelli, Ag este diferit, între cele două Ag, sensibilizant și declanșant, neexistînd (aparent) înrudire imunologică (fig. 25.1).

Schwartzmann descrie, la rîndul său (în 1928), un fenomen similar de hipersensibilizare nespecifică locală : injecția preparantă administrată intradermic este urmată, după 24 de ore, de injecția declanșantă, efectuată intravenos. La aproximativ trei ore, la locul inoculării apare o reacție homoragică urmată de necroză.

Fenomenul general descris de Sanarelli și cel local descris de Schwartzmann au fost considerate ca nespecifice. Ele nu au la bază un mecanism imunologic, de tip ligand Ig—RAg. Toate fenomenele de hipersensibilitate nespecifică de tip Sanarelli—Schwartzmann necesită prezența unei endotoxine elaborată de bacterii Gram-negative în preparatul declanșant administrat pe cale intravenoasă. Concluzia : toate fenomenele de acest fel au la bază procese de sensibilizare celulară (leucocite și în special PMN) la acțiunea toxică a antigenelor glucidolipidopolipeptidice. Endotoxinele bacteriilor Gram-negative lezează membrana lizozomală a PMN, ducînd la eliberarea de enzime hidrolitice care determină autoliză celulară masivă. Aceasta explică fenomenele hemoragice și necroza caracteristice inflamațiilor de tip Schwartzmann, din care cele mai frecvente sînt hemoragia și necroza de corticosuprarenală (CSR), asociate cu insuficiența CSR acută din infecțiile cu meningococ (Pereţianu, 1985a).

Posibilitatea „sensibilizării" unor celule „nespecifice" este încă un argument pentru unitatea rețelei imune, care conține și astfel de celule (nespecifice), adică receptori de pe astfel de celule. Se pare că acești receptori au o specificitate relativ strictă, din moment ce fenomenele apar după administrarea de endotoxine ale germenilor Gram-negativi.

Indiferent de etiopatogenie, inflamația, raportată la corelațiile dintre agentul etiologic și organul sau țesutul lezat, poate fi considerată ca un proces patologic local ; la nivelul porții de intrare apar fenomene alterativlezionale și, consecutiv, fenomene vasculoexsudative, proliferative și reparatorii, caracteristice oricărui tip de inflamație. În funcție de particularitățile unuia, altuia sau ale ambilor factori în „conflict", zona de extindere a inflamației poate varia în limite foarte largi ; uneori poate cuprinde un segment redus al organului, alteori organul în totalitate.

Există împrejurări cînd, în funcție de particularitățile celor doi factori care intră în reacție, inflamația afectează selectiv numai anumite structuri specializate ale organului sau țesutului lezat ; de exemplu, numai corpusculii Malpighi, meningele, glandele sudoripare, foliculii piloși etc. Există, de asemenea, împrejurări cînd inflamația poate reprezenta baza anatomopatologică a unor alterări sistemice. Așa se întîmplă, de exemplu, în vasculitele sistemice, în arterite, poliartrite, colagenoze etc.

Înțeles astfel, caracterul local al inflamației își lărgește sfera, care prin intervenția mecanismelor imunologice se estompează, iar cele patru semne cardinale *(tumor, dolor, rubor* și *calor)* descrise de Celsius, acum aproximativ 2000 de ani (pentru inflamațiile externe) și păstrate prin tradiție, devin cu totul relative : abcesul tuberculos este „rece", tuberculoza genunchiului este „albă" etc. Își păstrează întreaga valabilitate al cincilea semn (descris ulterior de Galen), *functio laesa*. Tulburarea funcției organului sau a țesutului lezat, respectiv inflamat, conturînd simptomatologia unei anumite entități morbide concrete, conferă inflamației specificitate clinică, deși suportul anatomopatologic este reprezentat de coexistența, în proporții variate, a fenomenelor reacționale caracteristice (Saragea, 1982a ; Moraru 1984).

Scanned with OKEN Scanner

B. Fiziopatologia generală a inflamației
(fig. 25.2)

Fiziopatologia inflamației este extrem de complexă; complexitatea derivă din faptul că inflamația poate fi produsă de sute de agenți etiologici, fiecare cu particularitățile lui. Ea a fost reprodusă sub forma a zeci de modele experimentale, efectuate pe diferite organe sau țesuturi, fiecare cu caracteristici morfofuncționale și biochimice proprii, și pe multiple specii animale, fiecare cu reactivitate proprie, de specie și de individ. La acestea se adaugă studiile *in vitro*, care, de multe ori, nu fac

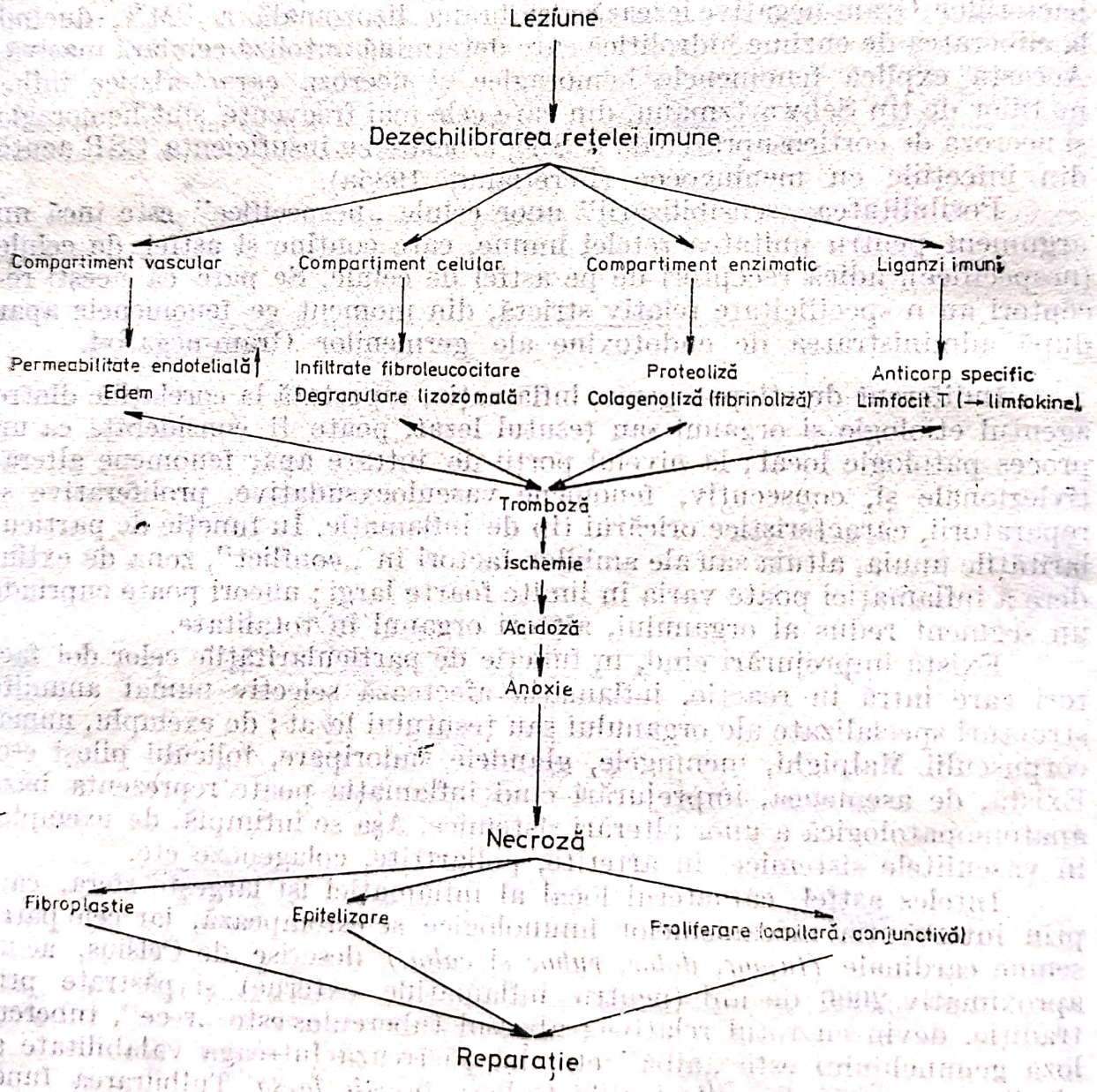


Fig. 25.2. — Fiziopatologia generală a inflamației.

decît să complice și mai mult problema. Așa se explică și motivul pentru care farmacoterapia atît de multiplă și variată nu dispune de nici un medicament antiinflamator specific unei anumite inflamații (Mathy, 1985).

Acestea sînt realităţi care obligă la sistematizarea numărului imens de fapte (de foarte multe ori contradictorii) existente în nu mai puţin imensa literatură de specialitate. De aceea, conform teoriei informaţionale vor fi descrise : o etapă de declanşare a informaţiei (intrare) şi o etapă efectorie complexă (ieşire).

1. MECANISMUL DE DECLANŞARE (TRIGGER MECHANISM)

Mecanismul de declanşare este, de fapt, evidenţierea anatomoclinică a etapei în care are loc pătrunderea agentului patogen, respectiv Ag (self sau nonself) în mediul intern. Acesta poate lua calea celor trei puncte din fig. 17.10. De cele mai multe ori produce activarea punctelor 1 şi 3, astfel că reactivitatea SI va imprima activarea factorilor de tip nespecific.

Debutul fenomenelor lezionale caracteristice tuturor formelor de inflamaţie este reprezentat de alterările iniţiale ale ţesutului interstiţial şi ale celulelor parenchimatoase şi apoi de stimulare a terminaţiilor nervoase senzitive şi de dereglarea nespecifică a calibrului şi permeabilităţii vaselor mici.

Sub acţiunea agentului etiologic se produc modificări ale ţesutului interstiţial şi ale celulelor parenchimatoase. Dintre acestea, cele mai importante sînt modificările colagenului şi ale proteinelor necolagenice produse de activarea proteazelor şi a colagenazelor „libere" extracelulare şi a celor „legate", eliberate din celule. În acest sens, este demonstrat că tratarea colagenului şi a proteinelor necolagenice cu colagenază purificată sau tripsină duce la apariţia unui factor chemotactic puternic. Este demonstrat, de asemenea, că în ţesuturile normale, colagenaza este inactivată de un complex inhibitor ; proteoliza limitată a acestuia, realizată experimental prin acţiunea unor agenţi termici sau chimici, induce activarea colagenazei şi consecutiv degradarea colagenului (în proporţie de 70%) şi a proteinelor necolagenice (în proporţie de 30%), rezultînd compuşi cu efect chemotactic.

Simultan, celulele lezate eliberează proteaze (de tip chemotripsină şi catepsină) şi kinaze care activează (după mecanismul de activare a tripsinogenului) zimogenii de tipul factorului XII, al plasminogenului, al kininogenului, al primului factor al complementului etc., ajunşi în lichidul interstiţial, ca urmare a dereglărilor iniţiale nespecifice a permeabilităţii vaselor mici. În acelaşi cadru, lizozomii*, pe lîngă faptul că reprezintă sursa principală de proteine tisulare modificate, eliberează şi histamină, iar mastocitele lezate, pe lîngă histamină, eliberează şi enzime proteolitice foarte variate cu rol în modificarea proteinelor tisulare. Aceste

* Enzimele lizozomale sînt hidrolaze, care în lizozom se află în stare latentă ; cînd sînt deversate în afara vacuolei lizozomale fie intracelular (în vacuole de endocitoză), fie extracelular (prin exocitoză) sau cînd găsesc un pH propice activităţii lor pot acţiona, simultan sau secvenţial, asupra unui grup variat de proteine, glucide, lipide sau acizi nucleici de origine exo- sau endogenă. Cantitatea şi specificitatea enzimelor lizozomale depind de tipul de celulă în care se află (de ex., fosfataza acidă se găseşte în toţi lizozomii, indiferent de originea lor ; peroxidaza este prezentă în PMN, dar absentă în majoritatea tipurilor de macrofage) şi de gradul de activare a celulei.

Scanned with OKEN Scanner

proteine modificate, prin locul pe care-l ocupă în fazele inițiale ale inflamației, constituie mecanismul de declanșare a reacției.

Stimularea terminațiilor nervoase senzitive produce, prin reflexe de axon, creșterea calibrului vaselor mici (arteriole, venule cu un calibru sub 30 μm și capilare). La modificările de calibru se adaugă creșterea permeabilității vaselor mici produsă de acțiunea directă a agentului etiologic. Modificările inițiale nespecifice de calibru și permeabilitate permit trecerea în interstițiu a unor zimogeni de tipul plasminogenului, kininogenului, primului factor al complementului etc.

2. FAZA EFECTOARE

Factorii efectori ai inflamației (mulți dintre ei moleculari) pot fi integrați în rețeaua imună. În plus, și alți factori moleculari, aparținînd altor sisteme enzimatice (de ex., kininic, fibronolitic etc.), pot fi integrați în reactivitatea imună (de ex., sistemul complementului și relațiile sale cu sistemele amintite). Datorită numeroșilor factori moleculari implicați în faza efectoare a reacției inflamatorie, manifestările anatomoclinice sînt, în primul rînd, moleculare și apoi celulare. Se descriu deci o subetapă moleculară și una celulară.

a. Subetapa moleculară

Factorii moleculari apar primii (mai exact sînt primii evidențiabili) în inflamație (fig. 25.3). Rolul de pivot în sinteza acestora pare a fi reprezentat de ficat (Kushner, 1982), iar proteinele secretate și eliberate se numesc reactanți de fază acută (*acute phase reactants*). În afară de ficat, reactanții de fază acută sînt secretați și de macrofage (Nathan, 1980).

În categoria reacțiilor de fază acută intră : sistemul „cascadei" complementului ; sistemul coagulării ; sistemul fibrinolitic ; factorii globulinici de permeabilitate (globulina PF) și sistemul kininelor plasmatice și tisulare (în special hepatice). La acestea se adaugă și moleculele eliberate de către leucocite (tabelul 20.III), dintre care un rol important îl are IL-1 (și proteinele înrudite ca factorul stimulator hepatic—HSF) implicată în stimularea sintezelor hepatice (Woloski, 1985). De altfel, unul din primele evenimente ale inflamației poate fi febra (Kuschner, 1982), care apare după eliberarea de IL-1 (vezi p. 409).

Activarea complementului din serul ajuns în interstiții are loc în condițiile interacțiunii sale directe cu proteinele modificate din teritoriul lezat sau, indirect, prin intermediul factorului XII Hagemann activat, sau al complexelor imune. Faptul este demonstrat de scăderea titrului complementului din sînge și de suprimarea stadiilor timpurii ale inflamației, prin blocarea sau epuizarea lui prealabilă. Activarea cascadei complementare generează două tipuri de factori importanți în patogenia inflamației :

— anafilatoxine sau factori anafilactici (factori cationici care se eliberează din mastocite și pericite) și

— factori chemotactici.

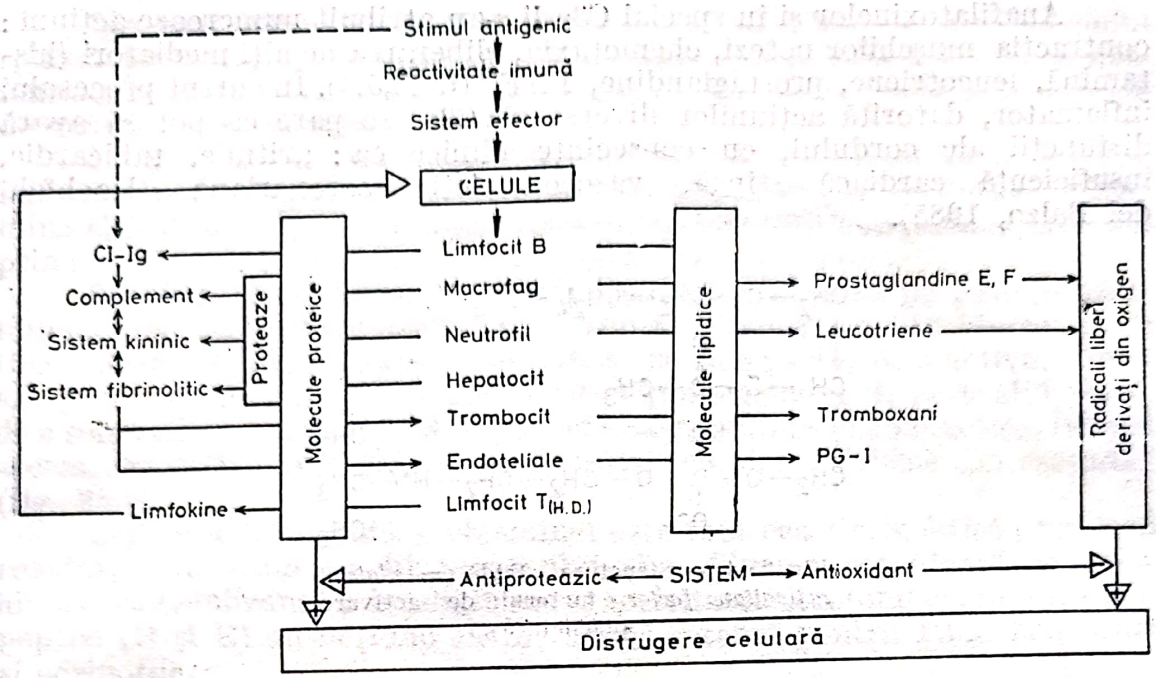


Fig. 25.3. — Etape în dezvoltarea inflamației.
Stimulul antigenic, prin reactivarea imună, antrenează formarea și eliminarea în mediu a unui mare număr de molecule (mesageri) cu structuri diverse: proteine, lipide. Acestea favorizează distrugerea celulară și tisulară, prin rolul lor enzimatic (proteinele), sau generarea de radicali liberi derivați din oxigen (lipidele, derivații de arahidonat). Alte grupe de molecule antrenează stimularea altor sisteme celulare (hepatice, endoteliale), cu generarea leziunilor exsudative, proliferative/reparatorii ale inflamației. La acțiunea proreparatorie și antidistructiv-participă două tipuri de sisteme protective: unul este antiproteazic, altul antioxidant; stimularea lor este un element esențial în tratamentul unor forme de inflamație.

Factorii anafilactici. În urma interacțiunii cu complexele imune (calea clasică) sau cu proteinele modificate din interstițiu (calea alternă) este declanșată activarea în lanț a întregii cascade complementare.

Pe calea directă este activat fragmentul C1s, devenind o protează activă (C1—esterază). Fragmentul C1s poate fi activat în C1—esterază și de către plasmină și factorul XII al coagulării. C1—esteraza are capacitatea de a activa bradikininogenul și determină formarea complexului C2—C4, care, în prezența Mg^{++}, scindează complexul C3 în două fragmente:

C3a este anafilatoxina, iar C3b, stimulînd imunoaderența germenilor de membrana celulară, favorizează fagocitarea lor; în plus, C3b, fixat prin intermediul unor receptori specifici (Wade, 1983) pe mono- și polinucleare, controlează fagocitoza germenilor patogeni.

În continuarea „cascadei" are loc și scindarea componentei C5 în C5a și C5b; C5a are același efect ca și C3a, ambele aparținînd factorilor anafilactici. Deci, factorii anafilactici sînt mediatori ai inflamației. Ei apar în ser ca urmare a unor reacții însoțite de activarea complementului. Ei se eliberează *in vitro* în urma contactului serului cu sulfatul de bariu, agar sau amidon, iar *in vivo* în urma contactului dintre ser și un complex antigen—anticorp; serul rezultat, dacă este injectat unui animal, produce fenomene asemănătoare anafilaxiei sistemice: mărește permeabilitatea vasculară; provoacă contracție bronhică și degranulează mastocitele, eliberînd histamina.

Anafilatoxinelor și în special C3a li s-au atribuit numeroase acțiuni : contracția mușchilor netezi, chemotaxia, eliberarea de alți mediatori (histamină, leucotriene, prostaglandine, PAF) (fig. 25.4). În cursul procesului inflamator, datorită acțiunilor diverse ale C3a, se pare că pot să apară disfuncții ale cordului, cu consecințe clinice ca : aritmie, tahicardie, insuficiență cardiacă stîngă, vasoconstricție coronariană (Hachfeld del Balzo, 1985).

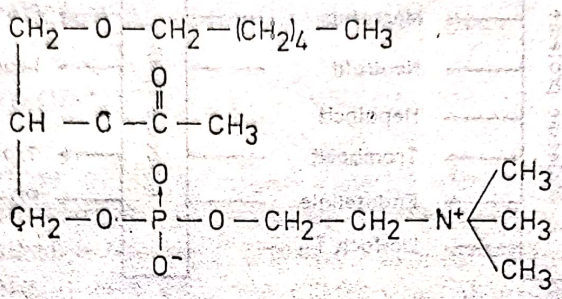


Fig. 25.4. — Structura PAF (= *platelet activation factor*, factorul de activare plachetară).

Factorii chemotactici. Au fost identificate trei fragmente ale sistemului complementar cu proprietăți chemotactice :

— C5b67, un produs cu g.m. mare, care rezultă exclusiv din interacțiunea secvențială C1—C5. Acest complex activat ($\overline{C5b67}$), pe lîngă acțiune chemotactică, ar putea sensibiliza celulele-țintă sau germenii la acțiunea litică finală a complexului C89 activat ;

— C3a, prezent consecutiv acțiunii convertazei C3 plasminei, tripsinei, veninului de cobra sau a unei proteaze tisulare la om și șobolan ; pe lîngă acțiunea anafilactică, are și acțiune chemotactică asupra PMN și macrofagelor ;

— $\overline{C5a}$ prin interacțiunea secvențială C1—C3 sau direct de către tripsină și o enzimă de clivaj (C5—*cleaving enzyme*) izolată din granulele lizozomale ale polimorfonuclearelor.

Activitatea biologică a componentelor C3a și C5a este controlată de carboxipeptidaza B, în mod normal prezentă în ser.

Sistemul de coagulare este activat mai ales în inflamațiile acute (o serie de substanțe anticoagulante au efect antiinflamator). Activarea lui se realizează nespecific (în urma contactului fibrinogenului extravazat cu proteinele modificate din interstițiu) și specific (prin factorul XII activat de către mucopolizaharidele alterate).

În toate împrejurările, consecințele sînt, pe de o parte, transformarea fibrinogenului în fibrină și, pe de altă parte, agregarea și dezintegrarea plachetelor (factor comun multor tipuri de inflamații). Fibrina și produșii înrudiți cu ea reprezintă factori chemotactici puternici pentru PMN, mai ales în inflamațiile acute ; ea are și potențial de activare a plasminei. Agregarea și dezintegrarea trombocitelor eliberează serotonina, al doilea mediator al inflamației (reacțiile imune desfășurate *in vitro* eliberează histamina (primul mediator al inflamației) și serotonina din granulele plachetare.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul fibrinolitic. Precursorul plasmatic inactiv al sistemului (plasminogenul) poate fi activat în plasmină activă de o serie de kinaze plasmatice, tisulare și bacteriene. La rîndul ei, plasmina poate fi inactivată de anumite alfaglobuline plasmatice.

În inflamație, plasminogenul este activat fie direct de o proteină (citofibrinokinază), fie indirect, printr-un mecanism de feedback: histamina eliberată timpuriu mărește activitatea fibrinolitică a plasmei, probabil prin accelerarea conversiunii plasminogenului în plasmină.

Procesul de activare a plasminogenului generează pe parcurs plasminopeptizi (care favorizează conversiunea kininogenilor în kinine) și, în final, plasmină. Aceasta are capacitatea, pe de o parte, de a activa, direct sau prin intermediul C1—esterazei, bradikininogenului și, pe de altă parte, de a scinda direct factorul C3, generînd C3a cu acțiune chemotactică. În felul acesta, plasmina constituie o punte între cele două sisteme „în cascadă" (fig. 25.5).

Acțiunea principală a plasminei este însă cea fibrinolitică; produșii rezultați din scăderea fibrinogenului și a fibrinei potențează acțiunea hiperpermeabilizantă a bradikininei și activitatea serotoninei; unii fibrinopeptizi (D și E) au acțiune chemotactică intensă pentru PMN neutrofile și eozinofile.

Factorul globulinic de permeabilitate (globulina PF), substanță cu proprietăți enzimatice, se găsește în plasmă, limfă și lichidul interstițial la numeroase animale. PF prezentă în ser sub forma unui precursor (pro-PF) formează, împreună cu un inhibitor (IPF), complexul pro-PF—IPF, care ajunge în focarul inflamator odată cu plasma. Aici, IPF este inactivat, iar pro-PF, în contact cu factorul XII și proteinele modificate, este activat. La cobai, PF activat crește permeabilitatea vasculară mai marcat decît histamina, dar tot atît de fugace ca și ea (acțiunea factorului de permeabilitate durează aproximativ 20 minute). PF activează oligopeptidele de tip kininic.

Sistemul kininelor plasmatice provine din acțiunea anumitor enzime asupra unor alfa-2-globuline. Enzimele sînt tripsina și kininogenaze (sinonim kalicreină, kininogenină) prezente în țesuturi (pancreas, glande salivare, rinichi etc.) și uneori în plasmă, urină etc. Kininogenazele există în plasmă sub forma unor precursori inactivi: kininogeni (kalicreinogeni), iar în țesuturi, par a fi localizate în lizozomi. În inflamații, kininele sînt activate direct de acțiunea agentului inflamator și a plasminei și indirect, pe de o parte, prin descărcarea de histamină, care activează factorul de contact (probabil factorul XII) și un prim sistem proteazic (probabil pro-PF), și, pe de altă parte, prin activarea proteazelor tisulare și a plasminogenului. Kininele rezultate sînt vasoactive (dilată vasele mici și pe cele cerebrale), chemotactice (cresc permeabilitatea capilară) și, împreună cu serotonina, dolorigene. Acțiunea lor succedă celei histaminice și este de scurtă durată. În organism, ele sînt descompuse rapid de o categorie de peptidaze foarte active numite kininaze.

Prostaglandinele E_2 și F_2-alfa (fig. 20.37) au fost decelate în exsudatele inflamatoare experimentale (de exemplu, în infiltratul sinovial din poliartrita reumatoidă și în lichidul interstițial din pielea umană cu dermită de contact, dar nu în cel al pielii normale). La mamifere, apar în exsudatul inflamator după patru ore de la injectarea de carageninâ (agent

Scanned with OKEN Scanner

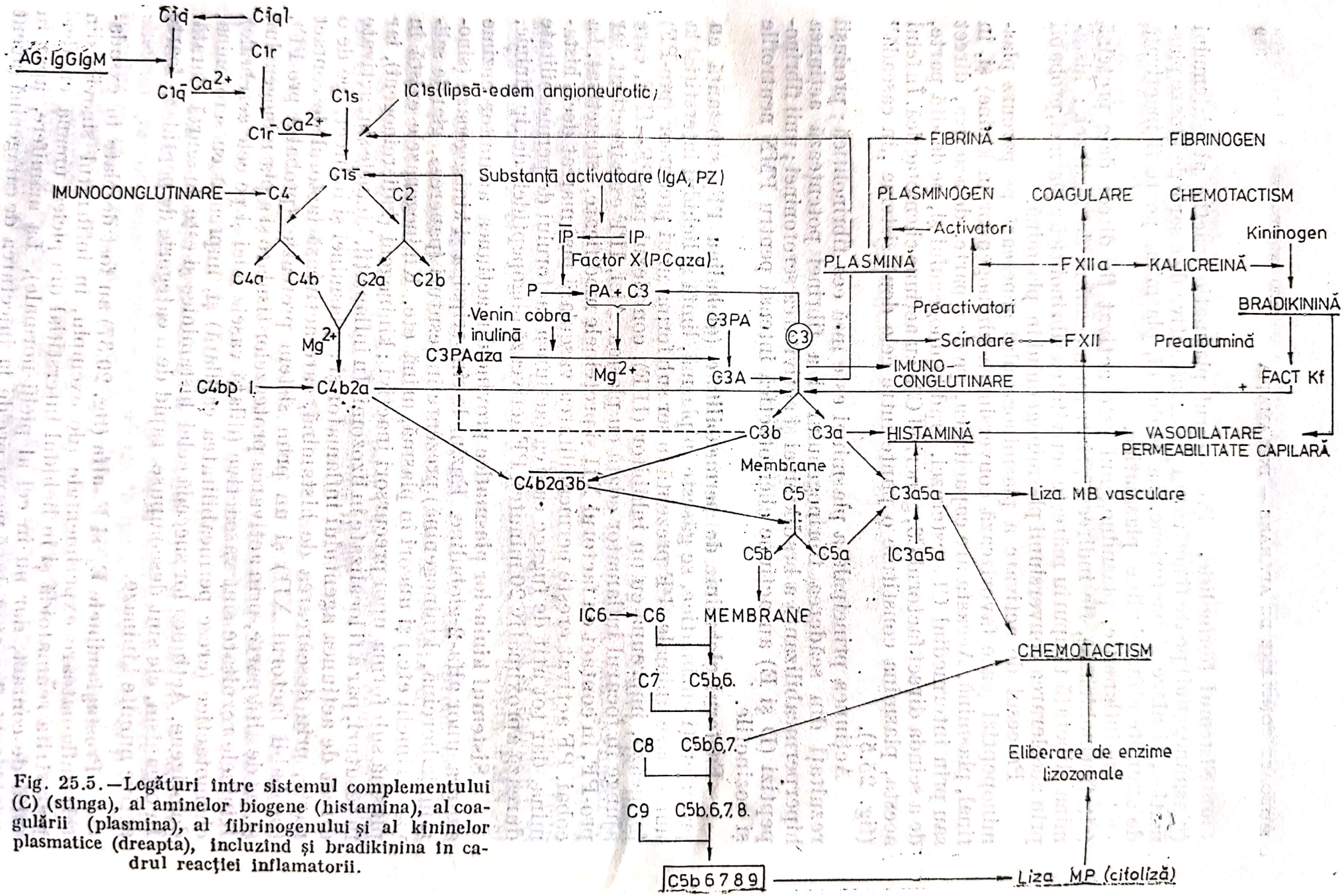


Fig. 25.5.—Legături între sistemul complementului (C) (stînga), al aminelor biogene (histamina), al coagulării (plasmina), al fibrinogenului și al kininelor plasmatice (dreapta), incluzînd și bradikinina în cadrul reacției inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

inflamator). După depleția prealabilă de histamină, serotonină și kininogenină, apariția exsudatului inflamator carageninic este întîrziată ; apariția lui coincide cu biosinteza crescută de prostaglandine ; biosinteza crescută necesită prezența complementului (depleția sau blocarea complementului împiedică formarea prostaglandinelor).

Pe lîngă alte acțiuni farmacodinamice, prostaglandinele sînt chemotactice și cresc permeabilitatea vaselor mici. *In vivo*, cele din seria E sînt cele mai puternice vasodilatatoare : injectarea lor intradermic în doze foarte reduse (nanograme) produce cu ușurință edem și eritem intens, care durează cîteva ore. Efecte contrare (vasoconstricție, inotropism) produc prostaglandinele din seria F.

Leziunile celulare determinate de agentul inflamator stimulează biosinteza prostaglandinelor. Mai concret, leziunile celulare ar permite eliberarea din lizozomi a unor fosfohidrolaze, în special fosfolipaza A_2, care, degradînd acizii grași din lecitina membranelor celulare (în poziția 2), furnizează substrat (arahidonat) pentru sinteza prostaglandinelor. Concurența dintre apariția în exsudatele inflamatorii a enzimelor lizozomale și cea a prostaglandinelor pare să confirme această ipoteză.

Leucotriene (LT). Două grupe mari de leucotriene au fost implicate în patogenia inflamațiilor.

Leucotriena SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis). În cursul elaborării substanțelor de tip prostaglandinic a fost izolat (încă din 1938) un factor cu acțiune instalată lent, dar durabilă, asupra permeabilității capilare. Acesta este un complex de leucotriene (LT) C4 și D4 (fig. 25.6), cu acțiune prelungită asupra a numeroase celule, în special cele ale mușchilor netezi, vasculari, bronșici etc. (Dahlen, 1980 ; Boeynaems, 1981).

Leucotriena B4 (LTB4) este și ea un important mediator al inflamației. Eliberată de mastocite, bazofile, PMN și macrofage, pare a modula activitatea celorlalte leucocite : stimulează chemotaxia PMN, crește aderența acestora și agregarea lor, stimulează exprimarea de receptori pentru C3b și eliberarea de alte enzime și prostaglandine ; de asemenea, s-a demonstrat că LTB4 are capacitatea de a modula în cursul inflamației proliferarea limfocitelor T ; efectul este imunosupresia liniei OKT4 (helper) (Payan, 1984).

b. Subetapa celulară — Formarea exsudatului inflamator

Eliberarea unui număr atît de mare de mediatori moleculari duce, în final, la modificarea activității celulare care permite formarea exsudatului inflamator prin :

— modificări ale calibrului vaselor mici și ale vitezei de circulație a sîngelui ;

— modificări ale permeabilității vaselor mici (venule și capilare) ;

— chemotactismul, care include marginația, diapedeza și migrarea leucocitelor.

Modificările calibrului vascular și ale vitezei de circulație a sîngelui cuprind mai multe faze :

a) *Faza de vasoconstricție*, care durează de la cîteva secunde la cîteva minute, este condiționată, probabil, de reflexe antidromice (de axon) și de

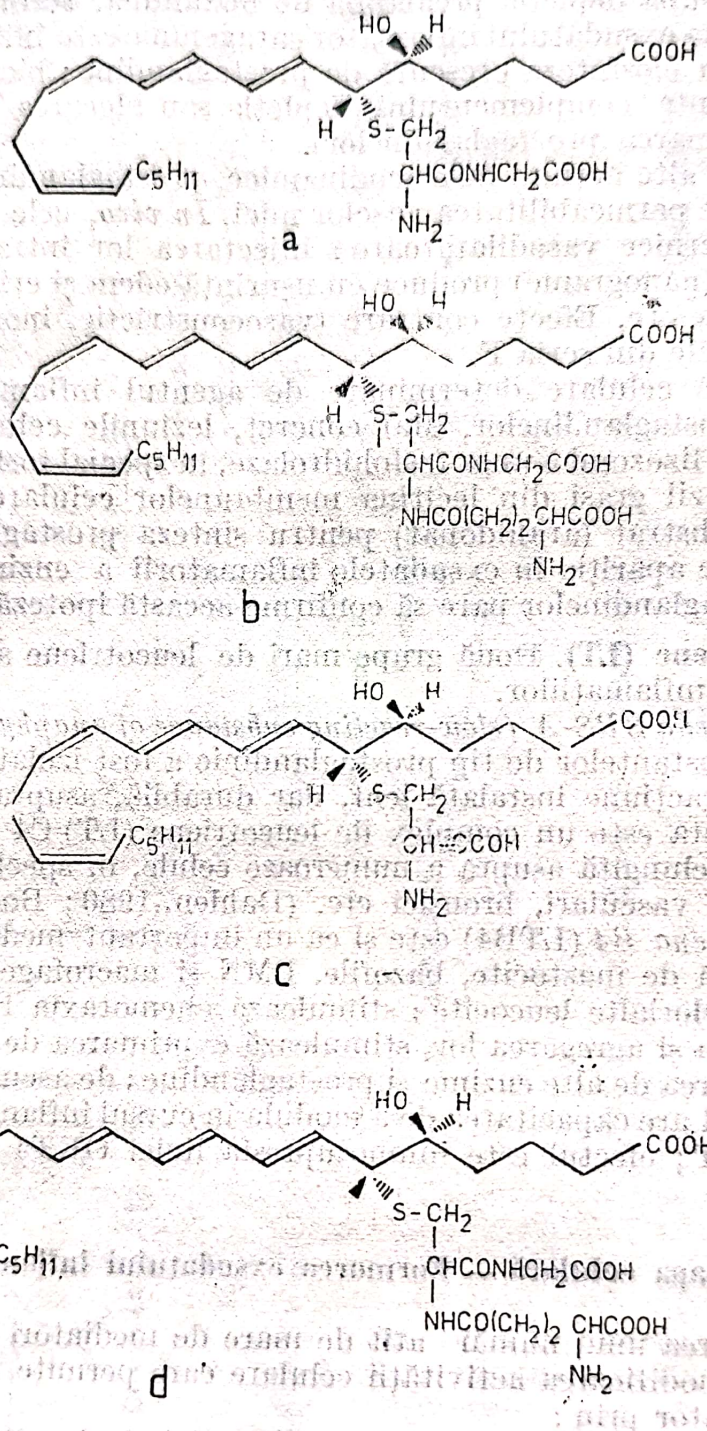


Fig. 25.6.—Compoziția chimică a complexului SRS—A *(slow reacting substance of anaphylaxis* — substanță lent reactivă a anafilaxiei).
Aceste substanțe conțin 3 duble legături carbon (ene) în serie, la care se adaugă o a patra ; pentru că substanțele de acest fel au fost descrise inițial ca produse ale leucocitelor au căpătat numele de *leucotriene* (LT).
a = LTD_4 (radicalul din poziția 6 este glicin-cisteinil); b = LTC_4(radicalul din poziția 6 este glutamin-glicină cisteil = glutation); c = LTE_4 (radicalul din poziția 6 este cisteil); d = 11 — trans—LTC_4.

descărcarea locală de catecolamine, ambele declanșate de acțiunea directă a agentului etiologic.

b) *Faza de dilatație arteriolocapilară și de creștere a numărului de capilare active* este însoțită de creșterea marcată (de aproximativ 10 ori) a debitului sanguin. Această fază de *hiperemie activă* durează pînă la 24 de ore și explică roșeața (*rubor*), temperatura locală crescută (*calor*) și senzația pulsatilă caracteristică. Durata și intensitatea ei au o importanță deosebită pentru evoluția inflamațiilor acute : cu cît este mai scurtă și mai intensă, cu atît îndepărtarea factorului etiologic și eventual a efectelor sale lezionale sînt mai rapide.

Mecanismele hiperemiei active sînt, în primul rînd, reflexe, argumentate prin :

— absența hiperemiei, după prealabila blocare farmacodinamică a regiunii ce suportă agresiunea ;

— hiperemie mai intensă, plasmexodie și chemotactism mai importante și vindecarea mai rapidă în inflamațiile care evoluează în teritorii simpatectomizate ;

— stază sanguină și gangrenă în inflamațiile care evoluează într-un teritoriu cu inervația vasodilatatoare suprimată.

La aceste mecanisme reflexe se adaugă cele umorale :

— ATP, acetilcolină, prostaglandine, în special E și F, și sistemul kininelor plasmatice, care au acțiune vasodilatatoare intensă și durabilă ;

— nu este exclusă intervenția histaminei și a monoaminooxidazei ; ultima ar împiedica acțiunea vasoconstrictoare a serotoninei și a catecolaminelor.

c) *Faza de stază vasculară pasivă* este condiționată de :

— scăderea progresivă a tonusului vascular, datorită acumulării unor produși locali de catabolism, a acidozei etc., care scad reactivitatea pereților la stimulii vasoconstrictori naturali ;

— îngreuiarea scurgerii sîngelui, mai ales în sectorul venos al microcirculației : comprimarea mecanică progresivă a venelor de către exsudatul care se acumulează, tumefierea celulelor endoteliului vascular prin acidoza metabolică locală, creșterea vîscozității sîngelui, consecutiv plasmexodiei, agregării intravasculare a trombocitelor și a hematiilor și, uneori, formarea de microtrombusuri ; toate aceste circumstanțe reduc viteza de circulație a sîngelui (prin *vasodilatație paralitică*) pînă la *stază*. Staza determină hipoxie, care se accentuează progresiv și tulbură atît metabolismul intim celular, cît și permeabilitatea vasculară.

Creșterea permeabilității vaselor mici este consecința alterării structurale, în special a pereților venelor mici, cu diametrul sub 20—30 μm, și a capilarelor. Cu excepția unor inflamații de tip productiv, creșterea permeabilității vaselor mici este prezentă în toate celelalte tipuri de inflamație. Substratul ei constă în realizarea unor fisuri interendoteliale prin care plasma și trombocitele părăsesc vasul. În funcție de intensitatea agresiunii, creșterea permeabilității este condiționată fie direct de acțiunea agentului etiologic, fie indirect, prin medierea unor factori eliberați și/sau activați în urma leziunilor tisulare produse de agentul etiologic (mecanism de declanșare).

Scanned with OKEN Scanner

a) *Modificările de permeabilitate condiționate direct* de acțiunea agenților etiologici sînt parcelare, distribuite neregulat la nivelul vaselor mici (arteriole, capilare, venule) și localizate, de obicei, în centrul focarului inflamator. În unele vase, leziunile directe favorizează agregarea trombocitelor, cu formare de trombusuri plachetare și oprirea circulației; în altele, circulația menținîndu-se, după aproximativ 5—10 minute apare plasmexodia, care atinge intensitatea maximă după circa o oră și se menține aproximativ 24 de ore.

b) *Leziunile indirecte sau mediate* sînt localizate și au evoluție mono- sau bifazică (în funcție de specie și de gravitatea leziunilor). Ele se întîlnesc, de obicei, la periferia focarului inflamator.

În inflamațiile produse de agenți etiologici cu patogenitate redusă, creșterea permeabilității este *monofazică*. Ea atinge o intensitate maximă după o oră, apoi scade rapid. Fenomenele exsudative care au loc în zona joncțiunilor interendoteliale ale venulelor cu calibru foarte mic persistă la un nivel scăzut aproximativ 24 de ore. Creșterea permeabilității venulare care apare în astfel de inflamații este mediată de histamină și serotonină.

În inflamațiile produse de agenți etiologici cu patogenitate crescută, alterarea permeabilității are o evoluție *bifazică*; fiecare fază are sediu, mecanisme și semnificații diferite.

— Faza precoce de creștere a permeabilității debutează prin fisuri interendoteliale localizate predominant la nivelul venulelor foarte mici (Van Loveren, 1984b). Ea este maximă după 10—15 minute și dispare după alte 30 minute (la cobai și șobolan) sau după 1—2 ore (la iepure); și această fază de creștere a permeabilității este mediată de histamină și serotonină.

În ciuda controverselor existente, literatura de specialitate furnizează probe care demonstrează că *histamina* intervine în faza de debut a inflamațiilor produse prin căldură, toxine bacteriene, virusuri etc. Faptul că antihistaminicele sînt insuficiente nu exclude intervenția histaminei în această fază, ci numai eficacitatea lor limitată asupra diferitelor efecte ale acesteia. Histamina are desigur un rol tranzitoriu. Ea intervine în fazele timpurii ale inflamației, contribuind, între altele, la edematierea celulelor endoteliale venulare. Dovezi: inhibiția fazei timpurii a inflamației, după administrare de antihistaminice sau după depleția histaminică; prezența histaminei în exsudatul care se formează în faza timpurie a inflamației. În fazele tardive, histamina produce arteriodilatație la distanță, care dispare după administrarea de antihistaminice.

Serotonina este o substanță vasoconstrictoare care crește fugace (dar mai intens decît histamina) permeabilitatea vasculară la șoarece și șobolan. Efectul ei asupra permeabilității este aproape nul la iepure și cobai. Serotonina îndeplinește și funcția de mediator al altor manifestări ale reacției inflamatorii: al durerii (la om, serotonina asociată cu bradikinina, injectate intravenos, măresc considerabil senzația de durere), al eliberării de histamină (la șobolan și om). Împreună cu histamina, serotonina crește cantitatea de bradikininogen în focarul inflamator (la șoarece și șobolan).

În afară de histamină și serotonină, în creșterea precoce a permeabilității mai intervin: *anafilatoxinele* (care acționează fie direct, fie prin

eliberare de histamină), *kininele plasmatice* și *factorul de permeabilitate* (*PF*). Activarea acestor factori pare a fi dependentă de degranularea mastocitelor printr-un mediator specific de origine timodependentă (van Loveren, 1984 b) (vezi p. 251).

— Faza tardivă de creștere a permeabilității, precedată sau nu de faza precoce, se caracterizează prin fisuri interendoteliale situate predominant la nivelul capilarelor. După agresiunile termice sau microbiene, ele apar la 30—120 minute, sînt maxime la patru ore și dispar după 10 ore; după iradiere, apar la 2—10 ore, sînt maxime la 20—30 de ore și dispar la 5—7 zile. În mecanismul de apariție a acestor fisuri tardive este controversat rolul histaminei, al PF-ului, al kininelor plasmatice etc. Un rol important este atribuit însă prostaglandinelor și leucotrienelor, acidozei metabolice locale decompensate, unei lizolecitine plasmatice activate etc.

Mecanismul creșterii permeabilității endoteliului vascular în faza tardivă a fost mult studiat. Pe diferite modele experimentale s-a demonstrat că :

— intervenția unui factor leucocitar, reprezentat de enzimele proteolitice descărcate din lizozomii PMN, sau a unor polipeptide rezultate din hidroliza intraleucocitară a proteinelor fagocitate (PF/fag) ar avea proprietatea de a mări permeabilitatea vasculară și de a stimula chemotactismul ;

— intervenția unui factor de permeabilitate eliberat din nodulii limfatici (LNPF) ar crește permeabilitatea venulelor postcapilare și ar stimula migrarea limfocitelor ;

— eliberarea din celulele T secretante de limfokine este un fenomen esențial pentru anumite forme de inflamație.

În formarea exsudatului inflamator intervin și modificări de permeabilitate a capilarelor limfatice. Legat de aceste modificări amintim că membrana bazală a acestor capilare este redusă și uneori absentă. În cursul inflamației pe acest fond de susținere foarte fragil sau absent, celulele endoteliale se separă unele de altele cu ușurință, ceea ce explică gravitatea alterărilor de permeabilitate a vaselor limfatice cu calibru redus, observate în anumite tipuri de inflamație.

Chemotactismul. Marginația, diapedeza și migrarea leucocitelor încep odată cu scăderea vitezei de circulație a sîngelui, cînd devine posibil fenomenul de marginație și aderență a leucocitelor de endoteliul vascular. În condiții normale, elementele figurate circulă în axul central al coloanei de sînge, fiind separate de endoteliu prin plasmă. La cîteva minute după apariția leziunilor, odată cu încetinirea vitezei de circulație a sîngelui, leucocitele părăsesc axul central al vasului și aderă la endoteliu. Fenomenul de marginație și aderență este datorat :

— reactivității leucocitelor față de stimulul chemotactic ;

— modificărilor care au loc la nivelul membranei endoteliale ;

— modificării proprietăților colante ale celulelor endoteliale din zonă, datorită hiperproducției de ciment intercelular ;

— depunerii pe fața internă a endoteliului vascular din zona lezată a unui strat colant de fibrină, apărut ca urmare a contactului fibrinogenului plasmatic cu trombina rezultată din activarea factorilor tromboplastinici tisulari ;

— modificării structurale a mucopolizaharidelor acide din peretele vascular;

— modificării încărcăturii electrice a celulelor endoteliale, condiționată de heparină (polizaharid puternic încărcat cu sarcini electronegative) care este echilibrată rapid de mastocitele lezate și fixate pe suprafața endotelială, căreia îi mărește electronegativitatea. Epuizarea treptată a rezervelor de heparină din mastocite, urmată de diminuarea progresivă a electronegativității suprafețelor endoteliale ar face posibil fenomenul de aderență;

— creșterea capacității normale a leucocitelor de a adera la suprafețele cu care vin în contact, determinată de o serie de substanțe rezultate din proteoliza țesuturilor lezate, care au proprietăți chemotactice, sau capacitatea de a activa substanțe cu proprietăți chemotactice (vezi și p. 193).

Substanțele cu efect chemotactic sînt tisulare, umorale și bacteriene (tabelul 25.I).

Tabelul 25.I

Factori chemotactici

Sursa	Mediatori	Acțiunea
Bacterii	peptide și filtrate cu formilmetionil	chemotactic
Plasmă	bradikinină, fragmente C5a, C5b67	vasodilatator, creșterea permeabilității vasculare
	fibrinopeptide, produși de scindare a fibrinei, kalicreină	
Țesuturi	histamină, serotonină, SRS-A ($LT\ C_4+D_4$)	creșterea permeabilității vasculare, contracția m. neted
	HETE, cale lipooxigenază	creșterea permeabilității vasculare
	cale ciclooxigenază	inducerea eliberării de histamină din celule mastocitare
	enzime lizozomale	chemotactic
	limfokine	digestie proteică și leziuni tisulare
		chemotactice, inhibă macrofagele citotoxice
		reactivitate la nivelul pielii

HETE = acid hidroxieicosatetraenoic.

Substanțele tisulare cu efect chemotactic sînt numeroase; din acestea citățm:

— unele peptide, generate de proteoliza care are loc în focarul inflamator, cu efect chemotactic asupra PMN;

— glicogenul, eliberat în cantitate mare din PMN lezate;

— polizaharide variate (amidon, gumă arabică, inulină etc.), care injectate sub pielea cobaiului provoacă, ca și glicogenul, o diapedeză importantă;

— prostaglandinele și leucotrienele;

— limfokine cu proprietăți chemotactice pentru neutrofile, eozinofile și mai ales mononucleare (macrofage) (tabelul 20.VI);

— unele proteine cationice extrase din lizozomii PMN, administrate în țesuturile vii, produc aderența leucocitelor pe fața internă a capilarelor și apoi diapedeza lor (PMN izolate din focarul inflamator și incubate în soluție fiziologică eliberează în mediu una sau mai multe substanțe care, după injectare la iepure, produc febră și acumulare de leucocite, vezi și p. 420).

Substanțele umorale cu efect chemotactic sînt :

— complexul C5b67 și fragmentele C3a și C5a, care au acțiune anafilatoxinică și chemotactică ;

— plasminopeptizii, plasmina, fibrinopeptizii D și E și fibrina, care au o acțiune chemotactică intensă pentru PMN neutrofile și eozinofile, mai ales în inflamațiile acute ;

— lizolecitina plasmatică activă.

Substanțele bacteriene cu efect chemotactic sînt reprezentate de constituenții majorității bacteriilor, care sînt capabile de a atrage cu intensitate diferită PMN. Intensitatea chemotactismului exercitat de constituenții bacterieni descrește în următoarea ordine : substanțe glucidice, complexe glucidopolipeptidice, nucleoproteine și substanțele cu moleculă mică (polizaharide, aminoacizi etc.). Se pare că acțiunea chemotactică a unor constituenți bacterieni este directă, iar a altora mediată ; prima categorie poartă numele de „citotoxine", cea de-a doua (care-și exercită efectul activînd anumiți factori serici), „citotoxigene".

c. Constituirea exsudatului inflamator.

Exsudatul inflamator este format din plasma exsudată, elemente figurate extravazate din sînge, elemente celulare mobilizate local și produși rezultați din modificările metabolice locale. Deci, constituirea exsudatului inflamator înseamnă : plasmexodie și chemotaxie, modificări metabolice locale și fenomene proliferative.

a) **Plasmexodia și chemotactismul** sînt fenomene inseparabile legate de modificările calibrului vascular, ale vitezei de circulație a sîngelui și ale permeabilității vaselor mici, condiționate de stimularea terminațiilor nervoase senzitive, de substanțele cu efect vasoactiv chemotactic și de permeabilizare a vaselor mici.

În organism, plasma și elementele figurate ale sîngelui sînt separate de lichidul interstițial printr-o membrană, cu permeabilitate selectivă, formată, la nivelul vaselor mici, dintr-un strat de celule endoteliale și o membrană bazală cu funcție „filtrantă". Ea nu poate fi traversată de elementele figurate ale sîngelui. Diferitele macromolecule o traversează neuniform : cu cît particula este mai mare, cu atît posibilitatea ei de penetrație prin membrana bazală este mai redusă ; la omul normal, membrana bazală nu permite plasmexodia și nici pătrunderea în vas a substanțelor chemotactice macromoleculare, de tipul polizaharidelor și al nucleoproteinelor de origine bacteriană. În țesutul lezat, ea permite atît plasmexodia, cît și circulația în dublu sens a substanțelor cu moleculă mare ; circulația transvasculară devine posibilă datorită fenomenelor hemodinamice care au loc în vasele mici și creșterii permeabilității lor. Aceste modificări permit, pe de o parte, plasmexodia și, pe de altă parte, prin pătrunderea în vas a substanțelor chemotactice, marginația, diapedeza și migrarea leucocitelor. Marginația și diapedeza pot fi condiționate și de substanțe intravasculare inactive, care se activează pe diverse căi. Atît plasmexodia, cît și diapedeza au o evoluție fazică și se realizează prin fantele interendoteliale ale venelor. Aceste fante sînt rezultatul fie al desprinderii parțiale a celulelor endoteliale de pe membrana bazală, fie al contracției active a celulelor endoteliale, fie al distensiei vasului ; aceste mecanisme pot acționa concomitent. Nu se descriu modificări ale membranei bazale ; foarte probabil că ele există, dar nu pot fi vizualizate din cauza insuficienței mijloacelor de investigație.

Se afirmă că atît plasmexodia, cît și diapedeza sînt fazice, dar că succesiunea fazelor nu coincide în timp. Considerăm că este normal să nu

coincidă, dacă ținem seama de dinamica elaborării „mediatorilor" chemotactici și a celor cu efect asupra permeabilității. În cursul evoluției reacției inflamatorii se elaborează factori cu efect strict vasomotor (acetilcolina, monoaminoxidaza, care inactivează catecolaminele, ATP și mai ales prostaglandinele E și F), factori cu efect atît vasomotor, cît și asupra permeabilității (bradikinina, serotonina etc.), factori cu efect chemotactic și asupra permeabilității (fibrinopeptizii D și E) și factori cu efecte vasomotor, chemotactic și asupra permeabilității (de exemplu, dozele mari de bradikinină). În plus, există enzime-pilot (de exemplu, factorul XII și precursorii lui activați), care participă în procesul de activare a mai multor zimogeni cu efect chemotactic și a multora cu efect asupra permeabilității. Există, de asemenea, o intercondiționare în sens sumativ și de potențare a diverșilor factori care se eliberează sau a diverse enzimogene care se activează în focarul inflamator:

— histamina și serotonina cresc cantitatea de bradikininogen;

— anafilatoxinele acționează și prin eliberare de histamină, kinine, PF etc.

— bradikinina potențează acțiunea dolorigenă a serotoninei;

— plasmina potențează acțiunea bradikininei etc.

În acest context extrem de complicat, formarea exsudatului debutează în inflamațiile acute de tip anafilactic sau de tip Arthus prin plasmexodie, urmată de diapedeză și migrarea PMN neutrofile (atrase probabil de fibrinogen, fibrină cu produșii de degradare ai PMN), eozinofile (mai ales în inflamațiile de tip anafilactic). Urmează apoi diapedeza și migrarea unor celule mici, care cresc progresiv și se transformă în macrofage. După cîteva ore de la debut, formula citologică a exsudatului se inversează: predomină celulele mononucleate. Acestea își au originea în monocitele circulante, uneori greu de diferențiat la limfocitele mici.

Limfocitele ocupă un loc aparte; diapedeza lor se face nu inter-, ci transendotelial (transcitoză) (Chin, 1982; Spangrude, 1984). Ele predomină în inflamațiile de tip tuberculinic; diapedeza lor pare a fi condiționată de prezența la nivelul epiteliului venular postcapilar a unor receptori strict specifici pentru limfocite. Se poate adăuga că:

— heparina inhibă migrarea limfocitelor, împiedicînd probabil activarea unuia din factorii coagulării;

— substanțele care inhibă sinteza proteinelor (aminoproteina, actinomicina D, 6-mercaptopurina etc.) inhibă și migrarea limfocitelor spre focarul inflamator. De aici, concluzia: factorii chemotactici pentru limfocite sînt, probabil, proteine dotate cu activitate enzimatică.

b) **Fenomenele metabolice.** În focarul inflamator au loc importante modificări metabolice cantitative și calitative, cu rol important atît în formarea și compoziția celulară a exsudatului, cît și în evoluția reacției. Aceste modificări, mai reduse în centrul focarului, ating intensitatea maximă la periferia lui, unde, prin cantitatea de O_2 consumat și a CO_2 eliberat, are loc ceea ce a fost numit un adevărat „incendiu metabolic" caracterizat prin:

— predominanța glucolizei anaerobe (cu acumulare de acid piruvic și, mai ales, de acid lactic) condiționată de enzimele glucolitice eliberate din lizozomii leucocitelor distruse și de hipoxie (consecință a stazei);

— intensitatea metabolismului protidic (cu acumulare de globuline, polipeptide, albumoze, peptone, acizi aminați etc.) condiționată de eliberarea enzimelor din celulele distruse de acțiunea agentului inflamator, din micro- și macrofage;

—acumularea unei mari cantități de lipide, fie aduse de plasmă, fie fixate în focar (mai ales lipoproteine și colesterol), fie sintetizate de către celulele locale sau cele migrate (în inflamații de tip granulomatos);

— creșterea presiunii osmotice consecutivă acumulării în focar a multipli și variați produși cu moleculă mică, care, prin hiperosmie, determinînd acumularea locală de lichide, contribuie la constituirea edemului inflamator;

— acidoză metabolică compensată (inițial) și decompensată (ulterior), consecutivă stazei și hipoxiei.

Hipoxia și acidoza reprezintă verigi patogenetice secundare care:

— mărind capacitatea de inhibiție a coloizilor tisulari, stimulează acumularea locală de apă;

— alterînd permeabilitatea membranelor celulare, contribuie la acumularea de potasiu în exsudatul inflamator;

— stimulînd terminațiile nervoase senzitive, participă, împreună cu serotonina și bradikinina, la apariția durerii.

În sfîrșit, acidoza contribuie la creșterea permeabilității vaselor mici, la diminuarea tonusului vascular, la intensificarea afluxului de PMN neutrofile și la stimularea activității fibroblaștilor cu care debutează fenomenele de regenerare.

În funcție de pH se modifică și componența celulară a exsudatului inflamator:

— la un pH ușor alcalin (7,2), în fazele precoce ale inflamației, PMN își realizează funcția de asanare a focarului prin fagocitarea germenilor și a resturilor celulare;

— pH-ul scade progresiv și cînd se ajunge la 6,6 nu mai pot supraviețui decît mononuclearele;

— la un pH sub 5 începe distrugerea elementelor celulare și apariția puroiului, în care coexistă PMN indemne și celule cu variate leziuni de structură.

Ar fi posibil ca în stadiile precoce de formare a exsudatului, PMN, mai mobile, să migreze concomitent cu mononuclearele, dar în cantitate mai mare; ulterior, pe măsură ce intensitatea stimulilor chemotactici și pH-ul scad, PMN sînt distruse și lasă locul mononuclearelor imobilizate în focarul inflamator.

Toate manifestările metabolice sînt favorizate de acțiunea concertată a hormonilor, activi în această etapă evolutivă: creșterea glucagonului și insulinei, a ACTH și cortizonului, a catecolaminelor, a hormonului de creștere și prolactinei, a tireotrophormonului și tiroxinei, precum și a aldosteronului (Kushner, 1982; Perețianu, 1985 a). Aceste modificări au fost integrate în ceea ce se numește reacția sistemică postagresivă.

c) **Fenomenele proliferative.** Fenomenele vasculoexsudative, care corespund fazei acute a inflamației, persistă de la cîteva ore la cîteva zile, după care încep să scadă progresiv în intensitate. Intensitatea maximă a reacțiilor proliferative coincide cu începutul declinului fenomenelor

vasculoexsudative. Ele sînt înlocuite treptat de reacții proliferative, care constau, în primul rînd, în multiplicarea, adesea considerabilă, a celulelor locale și în fenomene de metamorfoză.

În legătură cu reacțiile proliferative, amintim că principalele celule ale țesutului conjunctiv normal sînt histiocitele, fibroblaștii și mastocitele. În țesutul conjunctiv inflamat apare un nou element celular, macrofagul. El nu reprezintă decît o stare particulară a celulelor sistemului fagocitar mononuclear, care, în stare de repaus, pot îmbrăca aspectul morfologic al histiocitelor, al monocitelor sanguine și chiar al limfocitelor mici. Metamorfoza poate avea loc sub influența unui factor molecular furnizat de PMN. Metamorfoze similare sînt citate și în evoluția particulară a fibroblaștilor, a celulelor endoteliale și chiar a celulelor epiteliale și musculare, sub acțiunea colinei și a acetilcolinei. Cu toate acestea, tranzițiile celulare de tipul descris sînt astăzi din ce în ce mai mult contestate.

Exsudatul, prin constituenții săi celulari și moleculari, asanează focarul inflamator și blochează infecția la „poarta de intrare", constituind bariera fibrinoimunoleucocitară. Fibrinogenul extravazat, sub influența factorilor tromboplastinici tisulari, eliberați din celulele lezate, se transformă în fibrină. Aceasta, fie se depune în interstiții, fie constituie trombusuri ce obturează vasele sanguine și limfatice. În ochiurile rețelei de fibrină se depun leucocite care desăvîrșesc formarea barierei; constituirea ei, condiționată de particularitățile agentului patogen (stafilocoagulaza favorizează, streptolizina împiedică formarea ei), circumscrie infecția și contribuie la formarea cicatricii. Sub influența enzimelor proteolitice, eliberate de leucocitele distruse, fibrina este lezată, furnizînd substanțele chimice necesare sintezei proteice care contribuie la formarea cicatricii.

C. Tipuri de inflamații
(tabelul 25.II)

FORME EVOLUTIVE DE INFLAMAȚIE (EVOLUȚIA INFLAMAȚIEI)

Inflamația poate evolua spre cronicizare sau spre vindecare.

Tabelul 25.II

Tipuri de inflamație

A. Din punct de vedere evolutiv:
1. Inflamații cu evoluție spre cronicizare
2. Inflamații cu evoluție spre vindecare:
   — prin *restitutio ad integrum*
   — prin cicatrizare: primară
   secundară

B. Din punct de vedere anatomoclinic:
1. Inflamații alterative
2. Inflamații exsudative: — seroase
   — fibroase
   — purulente
   — hemoragice
   — catarale
3. Proliferative (productive): granuloame

Evoluția spre cronicizare

În general, evoluția cronică a inflamațiilor este condiționată de: structura antigenică a agentului inflamator; formarea, în cursul evoluției inflamațiilor, de „autoimunogene"; formarea de complexe imune toxice; persistența sistemului inflamator sau/și a fenomenelor de autoîntreținere.

Agenții inflamatori cu proprietatea de a stimula în special sistemul efector timodependent produc inflamații cu evoluție cronică datorită:

— migrării continue spre focarul inflamator a celulelor mononucleare;

— persistenței în focarul inflamator a celulelor migrate;

— proliferării continue în focarul inflamator a celulelor migrate și a celor tisulare locale.

Aceste trei categorii de fenomene care se înlănțuie sînt inițiate de limfocitul T sensibilizat. Acesta eliberează în mediul de reacție cu Ag specific limfokine cu efect chemotactic pentru macrofage, limfocite și neutrofile (care explică migrarea continuă a celulelor și îndeosebi a celor mononucleare spre focarul inflamator) cu efect de agregare a macrofagelor (MAF) în focarul inflamator și cu efect de imobilizare și activare a macrofagelor (MIF), ceea ce explică persistența în focar a celulelor migrate și a celor tisulare.

Autoantigenele se formează în cursul inflamațiilor prin cuplarea agentului etiologic, cu funcție de haptenă, cu o proteină proprie sau prin modificarea proteinelor proprii de către enzimele lizozomale eliberate din celulele lezate și de acțiunea directă a agentului inflamator. Astfel, s-au demonstrat proprietățile antigenice ale colagenului modificat sub acțiunea colagenazelor activate în cursul inflamațiilor. Aceste Ag pot croniciza inflamațiile pe calea unor mecanisme „autoimune", adică prin modificarea echilibrului rețelei (vezi p.285). De asemenea, ele pot sensibiliza organismul la acțiunea ulterioară a unor agenți inflamatori exogeni posesori ai unor determinanți antigenici asemănători cu cei ai autoantigenului. Prin reacții încrucișate, agentul inflamator exogen declanșează un răspuns autoimun care participă activ la cronicizarea inflamației.

Există și situații inverse: heteroantigene care sensibilizează organismul și unele autoantigene, care iau naștere în focarul unei inflamații nespecifice și posedă determinanți asemănători cu cei care, în prealabil, au determinat sensibilizarea. În acest caz, reacția imună care determină cronicizarea inflamației este declanșată de autoantigenul crossreactant.

În acest sens s-au realizat la șobolani inflamații cronice de tip granulomatos prin implantarea subcutanată a unor mici tampoane de bumbac. Sensibilizarea prealabilă a animalelor cu extracte dintr-un focar inflamator accelerează constituirea inflamației granulomatoase cronice produse de implantarea tampoanelor de bumbac. S-a constatat că șobolanii adulți cărora li s-au administrat în perioada neonatală extracte din inflamații granulomatoase produse de tampoanele de bumbac dobîndesc o imunotoleranță specifică: implantarea acestora nu mai produce inflamația cronică caracteristică. Apare evident că prin implantarea tampoanelor se modifică unele componente ale țesuturilor proprii. Acestea capătă proprietăți autoantigenice, declanșînd răspunsuri „autoimune" care contribuie la cronicizarea inflamației produse de tampoanele de bumbac. Simpla implantare a acestora în perioada neonatală nu creează toleranță imunologică; la animalele devenite adulte, tampoanele de bumbac produc inflamația cronică caracteristică. (Saragea, 1982 a).

Inv. 109234

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă că :

— evoluția spre cronicizare este condiționată de răspunsurile imune declanșate de autoantigenele care se formează în focarul inflamator ;

— antigenele izolate dintr-o inflamație cronică intensifică procesul de cronicizare, prin mecanismul prezentării permanente de Ag ;

— antigenele elaborate în cursul evoluției inflamațiilor pot sensibiliza specific organismul. Pe fondul acestei sensibilizări, prin reacții încrucișate, heteroantigenele cu determinanți specifici declanșează reacții imunologice încrucișate. În sprijinul acestei concluzii s-a demonstrat că autoantigenele izolate din focarul inflamator și administrate aceluiași animal intensifică considerabil reacția inflamatoare.

Complexele imune realizate în ușor exces de Ac, izolate din serul animalelor imunizate cu albumină de bou și injectate la șobolani, provoacă local inflamații cronice de tip granulomatos. Aceleași complexe formate în ușor exces de Ag provoacă inflamații acute cu evoluție moderată spre cronicizare. Înseamnă că pentru a provoca inflamația cronică de tip granulomatos este necesar un exces de Ac care să facă „nedigerabile" complexele imune, după ce au fost fagocitate. Excesul de Ag scade intensitatea răspunsului inflamator și cronicizarea lui. Este posibil ca în cursul formării complexelor imune să fie activat complementul, cu lezarea consecutivă a țesuturilor-țintă și perpetuarea ciclului de cronicizare a inflamației. Este posibilă, de asemenea, intervenția unor mediatori de tipul LNPF și a histonelor, considerate ca mediatori ai tuturor inflamațiilor. Aceștia pe lîngă faptul că măresc permea bilitatea vaselor mari, provoacă și migrarea spre focarul inflamator a celulelor mononucleate și a PMN. În plus, histonele sînt capabile să inhibe sintezele proteice ; ele mențin astfel un echilibru în focarul inflamator, pe de o parte, intensificînd reacția și, pe de altă parte, întrerupînd proliferarea celulelor migrate.

Persistența stimulului inflamator și fenomenul de autoîntreținere au un rol important în tranziția de la acut la cronic, demonstrat de unele modele experimentale :

— caragenina stimulează migrarea spre focar a macrofagelor cu durată de viață lungă, care se încarcă (prin fagocitare) cu caragenină. Aceasta, persistînd sub formă inertă în macrofage, favorizează cronicizarea inflamației ;

— marcarea, fie a Ag, fie a Ac arată că în inflamațiile cronice de tip granulomatos produse de complexe imune persistă, în macrofage, ambii constituenți ai complexelor imune.

Există date prin care se arată că populația de macrofage nu constituie o masă omogenă (Paul, 1983). Unele au o durată de viață lungă. Altele sînt dentritice și ocupă locul central în aferența (etapa I) răspunsului imun. Există macrofage care îndeplinesc, probabil, rolul de efectori celulari „nespecifici" ai răspunsului imun (etapa III) și ai inflamațiilor ; efectorii celulari fagocitează agenți inflamatori de tipul carageninei sau al complexelor imune în exces de Ac care, persistînd latent în macrofage, contribuie la cronicizarea inflamației. Alte macrofage, fagocitînd autoantigenele din focarul inflamator, declanșează răspunsuri autoimune cu efect autoagresiv. Se creează astfel cicluri vicioase imunologice care se află la baza fenomenelor de autoîntreținere atît de importante în patogenia multor stări morbide.

Evoluția spre vindecare

Acest tip de evoluție presupune: asanarea focarului inflamator și vindecarea propriu-zisă.

Asanarea focarului inflamator începe concomitent cu constituirea barierei fibrinoleucocitare. Aceasta constă în îndepărtarea resturilor celulare și a celorlalte resturi rezultate din necroza țesuturilor și, dacă este cazul, a microorganismelor patogene. Această acțiune de curățire este realizată la început de către celulele tisulare și vasculare cu proprietăți fagocitare. Ea devine maximă abia după acumularea de PMN migrate, care, în fazele precoce ale inflamației, fagocitează, respectiv pinocitează practic toate componentele exsudatului inflamator. Ulterior, acest rol este preluat de către macrofage, care fagocitează resturile celulare mari, PMN distruse, cheaguri de sînge, particule anorganice etc. Uneori, produșii fagocitați sînt digerați complet în fagolizozomii care se formează; alteori, ei persistă, contribuind fie la cronicizarea inflamației, fie la formarea de metastaze inflamatoare (în cazul anumitor germeni patogeni), fie, prin toxinele eliberate, la distrugerea celulei fagocitare sau, în cazul macrofagelor, la prelucrarea și concentrarea determinanților antigenici care declanșează un răspuns imun și eventual fenomene de autoîntreținere.

Vindecarea propriu-zisă începe încă din stadiile precoce de evoluție ale inflamațiilor acute. Ea se intersectează cu fenomenele lezionale pe care începe să le substituie încă de la începutul fazei de asanare a focarului inflamator, producînd vindecarea anatomică sau cicatrizarea.

Vindecarea anatomică (restitutio ad integrum) este varianta spre care evoluează de obicei inflamațiile localizate la nivelul mucoaselor, al epiteliilor de acoperire etc. și, în general, inflamațiile acute produse de agenți etiologici cu patogenitate redusă și care provoacă fenomene lezionale moderate (inflamațiile din bolile infecțioase eruptive, inflamațiile reduse ale organelor parenchimatoase — hepatite, tubulopatii etc. și ale seroaselor — conjunctive, sinovite etc.), care se vindecă fără sechele. Vindecarea fără sechele presupune, între altele, lezarea exclusivă a celulelor endoteliale sau epiteliale, fără lezarea stromei conjunctive.

Vindecarea prin cicatrizare este varianta spre care evoluează inflamațiile ce prezintă fenomene lezionale întinse asociate cu pierdere de țesuturi și/sau infecții și supurații supraadăugate. Dacă leziunile, în special cele endoteliale, nu sînt prea întinse, pierderile de țesut nu sînt prea profunde, nu se supraadaugă infecții, dar se produc cicatrizări primare. Dacă pierderile de țesut sînt mari și asociate cu infecții primare sau secundare supraadăugate, se produc cicatrizări secundare (prin granulație).

Cicatrizarea primară începe prin inundarea plăgii cu un lichid serosanguinolent bogat în fibrinogen. Acesta, sub influența factorilor tromboplastinici tisulari și a tromboplastinei plasmatice, coagulează, formînd un cheag fibrinos, înglobează resturile celulare, leucocitele, bacteriile etc. și unește buzele plăgii. În continuare, dacă plaga nu este infectată sau nu se infectează, fenomenele exsudative, diminuă progresiv, fiind înlocuite de o intensă reacție granulomatoasă.

Se formează un țesut conjunctiv tînăr care înlocuiește progresiv cheagul de fibrină. La început, cheagul este colonizat cu fibroblaști, histiocite, celule endoteliale, adipoase etc., provenite local din țesuturile plăgii, la care se adaugă mononucleare de origine sanguină, care, după ce se transformă în macrofage, fagocitează și digeră resturile celulare, fibrina, hematiile etc.

Scanned with OKEN Scanner

Apoi se formează rețele neocapilare prin înmugurirea vaselor din pereții plăgii căptușite cu fibroblaști și celule histiogene. Din aceste celule se constituie țesutul conjunctiv tînăr care înlocuiește cheagul. În continuare, după 2—3 zile, concomitent cu multiplicarea fibroblaștilor în țesutul de granulație și sub influența factorilor hemodinamici, unele capilare ale rețelelor vasculare de neoformațiune sînt înconjurate de fibre musculare netede (provenite din diferențierea celulelor mezenchimale ale țesutului de granulație și a celulelor musculare migrate), devenind arteriole; alte capilare se transformă prin extazie în venule. Există și o a treia categorie de capilare care se obliterează, și fragmentîndu-se, se distrug.

Țesutul de granulație în intimitatea căruia se formează arteriole și venule este lipsit de rezistență din cauza absenței fibrelor colagene. El umple treptat plaga. Din substanța fundamentală a acestui țesut și în imediata apropiere a fibroblaștilor încep să se formeze fibre de precolagen care se transformă rapid în fibre colagene normale, concomitent cu scăderea numerică a fibroblaștilor și a capilarelor de neoformațiune. Astfel, țesutul de granulație, inițial cu rol de „plombă" se organizează progresiv. Concomitent cu organizarea țesutului de granulație, celulele epiteliale migrate din marginile plăgii, proliferînd, formează cicatricea.

Cicatrizarea secundară a plăgilor mari evoluează identic, dacă nu se suprainfectează. Importantă pentru evoluția și calitatea cicatrizării este cantitatea de țesut conjunctiv lax rămas nelezat la periferia plăgii, format din fibre colagene foarte fine, matrice intercelulară bogată, cu vascularizație abundentă și numeroși fibroblaști, cu o mare capacitate de proliferare și diferențiere. Din acest țesut și din cel adipos de la periferia plăgii se dezvoltă rapid țesutul de granulație care umple plaga. Uneori se formează muguri care depășesc plaga în înălțime și singerează cu ușurință.

Tuturor acestor modificări morfologice le corespund importante modificări biochimice ale substanței fundamentale și ale componentelor fibrilare, care au fost descrise în următoarea succesiune (Teodorescu-Exarcu, 1974):

— enzimele lizozomale eliberate din PMN și celulele lezate hidrolizează colagenul fibrilar (rezultat din degradarea fibrelor colagene), reducînd astfel cantitatea de colagen insolubil (fibrilar) și acidosolubil;

— în plagă mai rămîne colagen nefibrilar (solubil), la care se adaugă (în locul colagenului mobilizat și „descărcat" în circulație) o proteină solubilă, necolagenică, și mucopolizaharide; paralel crește concentrația glicoproteinelor plasmatice;

— după aproximativ 3—5 zile, cînd țesutul de granulație este complet constituit, începe faza colagenică a cicatrizării prin acumularea de fibre colagene și transformarea progresivă a țesutului de granulație în țesut cicatriceal (se acumulează colagen neutrosolubil, mai ales tropocolagen, iar în vecinătatea fibroblaștilor apar fibre de reticulină cu unele proprietăți colagene);

— după 5—11 zile de evoluție, cînd țesutuile de granulație au atins dezvoltarea maximă, concentrația mucopolizaharidelor continuă să crească, mai ales prin sinteza (probabil de către celulele locale) a mucopolizaharidelor acide și a sialoglicoproteinelor, la care se adaugă acizi nucleici ce vor sintetiza proteine;

— fibroblaștii sintetizează fibre colagene care, eliberate din mediul extracelular, se reunesc în rețele laxe dispuse pericelular. În substanța fundamentală, cantitățile crescute de mucopolizaharide anionice, împreună cu pH-ul și forța ionică a mediului, concură la precipitarea colagenului sub formă fibrilară (concentrația de mucopolizaharide scade pe măsură ce crește formarea fibrelor de colagen). În țesutul de granulație bogat în fibre de colagen scade numărul de fibroblaști, iar fibrele reticulare dispar. Conținutul în colagen continuă să crească, fibrele sale se orientează în direcția forței de tracțiune care se exercită asupra lor, constituind, după aproximativ 21 de zile, cicatricea. Perfecționarea ei continuă încă cîteva săptămîni.

FORME ANATOMOCLINICE

Inflamațiile alterative

Se caracterizează prin predominanța proceselor distrofice și necrobiotice. Ele se diferențiază de alte forme de distrofie, necrobioză și necroză prin coexistența celorlalte componente caracteristice inflamației (exsudative și proliferative). Aceste forme de inflamație se întîlnesc în miocardita difterică, miozita prin clostridii (agenți patogeni ai gangrenei gazoase a mușchilor striați) etc.

Localizată în țesutul interstițial (de exemplu, fibrozita reumatică), inflamația alternativă se caracterizează prin apariția de fenomene distro-

fice (colagenoză) asociate cu fenomene exsudative reduse și proliferări histiocitare. La nivelul organelor parenchimatoase (ficat, rinichi), fenomenele distrofice celulare predomină asupra fenomenelor vasculare reactive. Această formă de inflamație, numită și parenchimatoasă, diferă de cea interstițială, în care predomină procesele exsudativproliferative.

Inflamațiile exsudative

Se caracterizează prin predominanța proceselor exsudative. După tipul de exsudat, aceste inflamații se împart în : seroase, fibroase, purulente, hemoragice și catarale.

Inflamația seroasă prezintă un exsudat ce conține 3—5% proteine plasmatice, un număr redus de leucocite și eventual mezotelii; este de obicei acută. Un astfel de exsudat se întîlnește cel mai frecvent în inflamațiile de diferite etiologii ale seroaselor (pleurezii seroase, pericardite, peritonite), în inflamațiile seroase articulare și meningeale, în unele forme de inflamații ale pulmonilor (în pneumonia seroasă, în alveole se acumulează un lichid seros care conține leucocite și celule alveolare descuamate) etc. În organele parenchimatoase, exsudatul seros fie infiltrează interstițiile, fie, acumulîndu-se în spațiile pericapilare (de exemplu, spațiile Diesse), face posibilă dezvoltarea cirozelor acelulare prin depunerea și colagenizarea proteinelor din exsudat.

Inflamația fibroasă este, cel mai frecvent, de natură infecțioasă (pneumococică, difterică, dizenterică, streptococică etc.). Ea se caracterizează prin acumularea de fibrinogen, care, în contact cu țesutul lezat, transformîndu-se în fibrină, formează depozite care apoi se organizează în pleură, peritoneu, pericard etc. Uneori, exsudatul fibrinos este resorbit după o prealabilă degradare enzimatică. Alteori, se organizează, formînd aderențe între seroasă și țesutul corespunzător, cu obliterarea spațiului dintre seroase adiacente (pleurale, pericardică, peritoneală etc.). După gradul de leziune a țesutului se descriu două tipuri de inflamații fibroase :

— fibrinogenul acumulat pe suprafața mucoaselor (de exemplu, a traheei) sau în lumenul alveolelor pulmonare formează, prin coagulare, membrane fibrinoase ușor detașabile;

— pe lîngă exsudarea fibrinogenului, se produc profunde alterări ale țesutului, cu organizarea de defecte ale mucoasei : fibrina aderentă de ulcerațiile superficiale ale mucoasei și țesutului formează o falsă membrană greu detașabilă (inflamație fibrinonecrotică).

Inflamația purulentă este produsă de coci piogeni și mai rar de unele substanțe chimice (terebentină, ulei de croton). Se caracterizează prin formarea unui exsudat care conține, cel mai frecvent, PMN. Acestea se transformă în corpusculi de puroi (piocite). Uneori, exsudatul purulent conține eozinofile (în inflamațiile purulente apendiculare ale veziculei biliare, ale trompelor uterine etc.). La copii, în exsudatul inflamator predomină limfocitele. Intensa activitate a enzimelor proteolitice eliberate de PMN și din celulele distruse ale parenchimului, precum și capacitatea histiolitică a microbilor adaugă inflamațiilor purulente apariția unor procese de histoliză.

Scanned with OKEN Scanner

După răspîndirea exsudatului purulent în organul sau țesutul lezat se pot diferenția: infiltrații purulente difuze (flegmoane) și localizate (abcese); frecvent, răspîndirea procesului purulent este direct legată de agentul etiologic. Astfel, stafilococii eliberează o stafilocoagulază care limitează posibilitatea de difuzie a infecției; streptococii posedă o streptolizină care o facilitează.

Evoluția inflamațiilor purulente poate fi acută sau cronică. În formele cronice, în jurul focarului se organizează o capsulă purulentă granuloasă cu foarte multe macrofage ce conțin lipide și resturi celulare fagocitare (celule xantomatoase).

Inflamația hemoragică se caracterizează prin prezența în exsudat a eritrocitelor, martore ale unei marcate creșteri a permeabilității vasculare. Această creștere de permeabilitate poate fi condiționată fie de o diateză hemoragică, fie de particularitățile agentului etiologic (ciumă, gripă, unele infecții stafilococice etc.). Uneori, formarea exsudatului hemoragic este condiționată de acțiunea unui anumit agent etiologic (exsudatul hemoragic din cavitatea pleurală se întîlnește în pleureziile tuberculoase, metastazele canceroase, pleurale etc.).

Inflamația catarală se deosebește de celelalte tipuri de inflamații nu prin caracterul exsudatului, care poate fi seros sau purulent, ci prin localizarea la nivelul mucoaselor și consecutiv prin hipersecreția de mucus. Ca urmare, exsudatul este amestecat cu mucus și celule epiteliale descuamate. El se scurge de pe suprafața mucoasei în lumenul sau cavitatea organului lezat.

În funcție de caracterul exsudatului se descriu: inflamații catarale seroase, purulente, respectiv descuamative.

Inflamațiile catarale, de obicei acute, mai rar cronice, apar la nivelul diferitelor segmente ale tubului digestiv (de exemplu, prin toxiinfecții alimentare), ale căilor respiratorii, prin acțiunea diferiților agenți infecțioși, chimici și mecanici etc. (rinită catarală, traheobronșită, laringită), ale căilor urinare (cistită, catarală, uretrită), ale organelor genitale feminine (endometrită, salpingită etc.).

Inflamațiile proliferative sau productive

Se caracterizează prin predominanța proceselor de proliferare a celulelor aparținînd organului sau țesutului lezat față de procesele exsudative; proliferează mai ales elementele mezenchimale, care infiltrează regiunea inflamată. Dacă proliferează țesutul conjunctiv al organului, atunci celulele proliferate (limfocite, histiocite, plasmocite și diverse forme de leucocite) infiltrează țesutul interstițial, realizînd inflamații interstițiale (de exemplu, nefrita interstițială etc.). Celulele proliferate urmează, de obicei, ciclul obișnuit de evoluție al elementelor mezenchimale. După diferite etape de tranziții celulare caracteristice pentru țesutul de granulație, celulele proliferate formează țesut conjunctiv adult care-l înlocuiește pe cel parenchimatos. În felul acesta apare ciroza inflamatoare a organului sau reacția cicatriceală a unui segment al organului lezat de inflamație.

Dacă inflamația productivă apare și evoluează în peretele unui vas sanguin, se produce obliterarea acestuia (fig. 25.7 B).

Scanned with OKEN Scanner

În inflamațiile productive, pe lîngă elementele mezenchimale, proliferarea se extinde, uneori, și la celulele specializate ale organului (fig. 25.7 C). Astfel, în inflamațiile cronice ale mucoaselor se produc uneori polipi ai mucoaselor, de tipul polipilor inflamatori ai mucoasei genito-urinare (uretră, col uterin etc.); în hepatitele interstițiale cronice se produce îngroșarea căilor biliare intrahepatice; în colecistitele cronice, îngroșarea și creșterea în profunzime a canalelor glandulare etc.

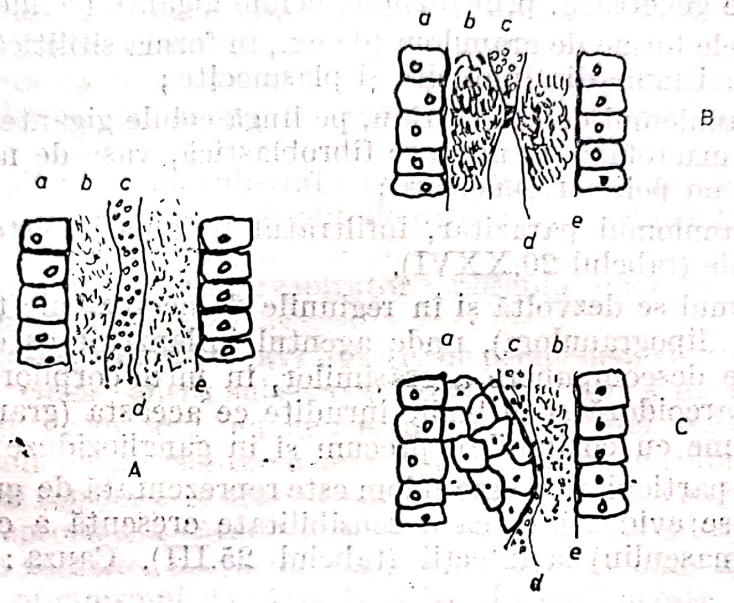


Fig. 25.7. — Tipuri de inflamație proliferativă. **A.** Normal: a = celulă parenchimatoasă; b = țesut conjunctiv mezenchimal; c = capilar cu sînge; d = endoteliu capilar; e = membrană bazală. **B.** Proliferare mezenchimală: a = celulă parenchimatoasă; b = țesut conjunctiv proliferat anormal; c = sînge în capilar obstruat (→ ischemie, necroză); d = endoteliu capilar; e = membrană bazală. **C.** Proliferare parenchimatoasă: a = celule specializate (parenchimatoase) proliferate; b = țesut conjunctiv relativ normal; c = capilar cu sînge, cu circulație îngreuiată; d = endoteliu capilar; e = membrană bazală.

Granulomul reprezintă forma particulară de inflamație proliferativă cronică de aspect nodular. El se diferențiază prin aceea că celulele proliferante nu infiltrează difuz țesutul, ci formează un nodul, asemănător celui tumoral, constituit din țesut granulomatos. Granulomul poate fi produs de diverși agenți infecțioși (tuberculoză, sifilis, bruceloză, tularemie, blastomicoză, lepră, actinomicoză etc.) și atunci granulomul este infecțios; cînd agentul etiologic este reprezentat de particule străine (praf de siliciu, diverse pulberi, paraziți animali etc.) ne aflăm în prezența granulomului de corp străin.

În general, structura celulară a granulomului și ciclul său de evoluție reflectă specificitatea factorului etiologic.

Astfel :

— granulomul tuberculos, vascular, este format de obicei din celule epiteliale, prezentînd la periferie o zonă de celule limfoide și central celule gigante multinucleate. Celula epitelială este de tip macrofagic, cu nucleu oval, citoplasmă abundentă, slab eozinofilă, și membrană celulară vag conturată. Se pare că funcția ei este de a fagocita materialele greu degradabile din nodulul granulomatos. Deci, în forma tuberculoasă a granulomului, este vorba de macrofage ce suferă transformare epitelială și necroză. Celulele epitelioide generează, prin fuziune, celule gigante (celule Langhans);

— în unele forme de granulom (de ex., în forma sifilitică), infiltratul este format mai mult din limfocite și plasmocite;

— în granulomul de corp străin, pe lîngă celule gigante de tip corp străin, există macrofage, proliferare fibroblastică, vase de neoformațiune și un infiltrat cu polimorfonucleare;

— în granulomul parazitar, infiltratul inflamator este format din celule eozinofile (tabelul 20.XXVI).

Granulomul se dezvoltă și în regiunile de necroză ale țesutului grăsos (oleo- sau lipogranulom), unde agentul inflamator este reprezentat de produșii de descompunere a grăsimilor, în jurul corpilor străini nerezorbabili, în sarcoidoză și în bolile înrudite ce aceasta (granuloame alergice, granuloame cu eozinofile), precum și în gangliozidoze si lipidoze.

O formă particulară de granulom este reprezentată de **granulomatoza septică**, care se evidențiază ca o sensibilitate crescută a copilului (mai frecvent sex masculin) la infecții (tabelul 25.III). Cauza: o serie de

Tabelul 25.III

Simptomele clinice și de laborator ale granulomatozei septice (modificat după Seger, 1981)

	Modificări	% de bolnavi
Inițiale	Abcese ale pielii/părților moi	78
	Pneumonie	77
	Gastroenterite	57
	Infecții urinare	44
	Otite medii	21
	Abcese anale/perirectale	21
Organice	Limfadenite	97
	Hepatomegalie	89
	Splenomegalie	81
	Septicemie	63
	Empiem pleural	37
	Osteomielită	30
	Abcese hepatice	29
	Abcese pulmonare	15
De laborator	VSH crescută	97
	Leucocitoză neutrofilă	93
	Anemie	91
	Imunoglobulinemie	75

Scanned with OKEN Scanner

tulburări înnăscute sau dobîndite ale fagocitozei (tabelele 20. XXXIV și 20.XXXV). Mecanismul său patogenic (Seger, 1981) are la bază capacitatea normală a fagocitelor de a îngloba microbii, dar incapacitatea de a-i distruge. Este vorba de deficiența acțiunii bactericide datorită unei carențe a lanțului respirator al membranei fagocitului, adică a NADPH-oxidazei, deci incapacitatea de elaborare a RLDO, cu proprietăți bactericide (Cantinieaux-Magrez, 1984). Manifestările acestui lanț de reacții complexe sînt (Tauber, 1981 ; Wolach, 1982) :

— tulburarea receptorului : consumul de O_2 nu mai este activat de anumiți stimulatori, dar este activat de alții.

— tulburarea transferului : nu se poate obține cu niciun stimulent ruperea membranei și, în aceste condiții, nu poate fi stimulat consumul de O_2 ;

— o insuficiență de substrat : în carența totală de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, fagocitele nu dispun de o cantitate suficientă de NADPH pentru lanțul lor respirator ;

— tulburarea lanțului respirator : absența unei componente parțiale, citocromul B ;

— la o categorie de bolnavi lipsesc, de asemenea, și grupele sanguine Kell normale. Gena pentru substratul precursor (Ky) a Ag-Kell este situată pe același cromozom cu genele pentru sistemul NADPH-oxidază.

De reținut că transmiterea acestor cinci forme de tulburări în cadrul granulomatozei septice este cromozomică, X lincată, cu o singură excepție : deficiența receptorilor a căror transmitere este autosomal-recesivă.

În toate formele, bacteriile fagocitate, dar nu omorîte, sînt transportate în tot organismul de către fagocite. În felul acesta, infecțiile inițial localizate pe piele sau mucoase ajung la nivelul ganglionilor limfatici, ficatului și splinei, provocînd abcese și apoi septicemie. La deficiența granulocitelor se adaugă cea a macrofagelor, producînd mai mult decît abcese, o formă inflamatorie datorită agenților intracelulari de tipul micobacteriilor, așa-numita inflamație granulomatoasă, înrudită histologic și clinic cu tuberculoza, cu care se poate confunda (Seger, 1981).

II. REACȚIA FEBRILĂ

A. Introducere

Starea febrilă este o manifestare reactivă, caracterizată prin creșterea temperaturii mediului intern, care se încadrează în ansamblul fenomenelor de reechilibrare a rețelei informaționale a organismului, după dezechilibrare prin factori informaționali din mediu (extern sau intern). Din acest punct de vedere, în sens mai restrîns, reacția febrilă ar putea fi și ea încadrată în reactivitatea imună. În practica medicală, măsurarea temperaturii centrale a permis încă de la începutul secolului XIX (Dinarello, 1982) acumularea unui material de studiu clinic și experimental extrem de bogat. Cu toate acestea, abia în ultimele două decenii, mai mai ales pe baza informațiilor furnizate de cercetările experimentale, s-au obținut precizări cu privire la natura și mecanismul reacției febrile.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul reacției febrile este consecința stabilirii unui nou nivel (superior) de funcționare a centrilor termoregulatori hipotalamici. Ca urmare, menținîndu-se echilibrul dintre termogeneză și termoliză, temperatura corpului se stabilește și ea la un nivel superior de peste 37°C, fără a depăși 41°C (Tayek, 1984). De exemplu, dacă unui organism febril (cu 39°C) i se stimulează termoliza (prin împachetări cu cearceafuri reci), temperatura corpului scade (deci termoliza funcționează normal); scăderea este însă temporară pentru că, după îndepărtarea factorului care stimulează termoliza, temperatura corpului revine la 39°C (deci termogeneza funcționează normal). Înseamnă că reacția febrilă nu este consecința alterării echilibrului dintre termogeneză și termoliză, ci a stabilirii unui nivel mai ridicat de funcționare a centrilor termoregulatori, respectiv menținerea la un nivel mai ridicat a raporturilor dintre producerea (chimică) și pierderea (fizică) a căldurii.

Spre deosebire de reacția febrilă, *hipertermia*, se caracterizează tot prin creșterea temperaturii corpului, dar ca rezultat al unui dezechilibru între termoliză și termogeneză, caracterizat prin scăderea termolizei și creșterea termogenezei, cu acumularea consecutivă de căldură. De exemplu, temperatura corpului la muncitorii care lucrează la temperaturi înalte este crescută; în paralel, pentru menținerea homeostaziei termice, crește și termoliza; mecanismul de termoliză se realizează prin transpirație (mai ales), convecție, conducție și iradiere; la un moment dat, transpirația se transformă într-un strat izolator termic, care împiedică eliberarea de căldură din organism; fenomenul conduce la acumularea de căldură, care se adaugă la căldura produsă prin termogeneză, generînd hipertermie (Stitt, 1979).

Una din precizările importante ale cercetărilor experimentale este aceea că temperaturi foarte ridicate (ce ating sau depășesc 40°C) prin ele însile nu sînt dăunătoare unui organism normal. De altfel, valori ce depășesc 41°C se întîlnesc foarte rar în condiții naturale. Se pare chiar că ar exista un mecanism de frînare care, în cursul stărilor febrile, împiedică creșterea temperaturii peste aceste valori maxime.

În condiții experimentale s-a dovedit că organismele normale pot suporta în condiții speciale temperaturi mult mai ridicate, fără consecințe deosebite. Astfel, administrarea experimentală a unui dinitroderivat poate provoca creșterea temperaturii interne pînă la 50—52°C. Această creștere realizează condiții de coagulare pentru anumite proteine și provoacă moartea animalului prin multiple și grave tulburări structurale și funcționale. Dacă însă, animalul injectat cu o doză mortală de dinitroderivat este ținut la gheață (pentru a facilita eliminarea excesului de căldură), el supraviețuiește fără sechele.

Experiența clinică demonstrează că:

— la oamenii sănătoși, hipertermia prin supraîncălzire se remite rapid și fără urmări dacă organismul este ajutat să-și restabilească echilibrul termic, dacă este scos din ambianța supraîncălzită;

— anumite boli infecțioase (pneumonia, gripa etc.) prezintă o evoluție mult mai gravă în absența reacției febrile, așa cum se întîmplă la bătrîni (Ferguson, 1981), cașectici (Hoffman-Goetz, 1982), alcoolici etc.;

Scanned with OKEN Scanner

— piretoterapia are efecte favorabile în anumite boli cronice (Weinbaum, 1982); de exemplu, în sifilisul nervos, ulcere cronice etc., mai ales atunci cînd reacțiile de apărare ale organismului sînt deficitare;

— reacția febrilă provocată artificial la animale infectate cu diverși germeni (b. antraxului, b. difteric, b. pestei, pneumococ, streptococ etc.) prelungește viața sau mărește proporția de supraviețuitori (Tayek, 1984);

— terapia antipiretică este ineficientă în tratamentul bolilor infecțioase;

— activitatea fagocitară este stimulată de creșterea temperaturii corpului; scăderea temperaturii scade fagocitoza. Așa se explică faptul că găinile sau porumbeii, rezistenți la acțiunea bacteriei cărbunoase, fac antrax dacă sînt introduși cu picioarele în apă rece* sau dacă li se provoacă hipotermie prin secționarea măduvei;

— anticorpogeneza este stimulată de ridicarea moderată a temperaturii și inhibată de ridicarea marcată a acesteia;

— activitatea sistemului reticuloendotelial și, în general, metabolismul celular sînt stimulate de ridicarea moderată a temperaturii corpului.

B. Etiologia reacției febrile
(tabelul 25.IV)

Marea majoritate a reacțiilor febrile apar în cursul **bolilor infecțioase** (Isaac, 1981; Weinbaum, 1982)**. Ele însoțesc, de regulă, și procesele inflamatoare, atît pe cele septice, cît și pe cele aseptice. Există însăși alte cauze, mai puțin frecvente, ce pot provoca creșterea temperaturii corpului.

Neoplaziile reprezintă a doua categorie de boli în care crește temperatura mediului intern (Petersdorf, 1983).

Proteinele, în special produșii de dezintegrare proteică, produc așa-numita „febră de resorbție", necroză tisulară (inclusiv cea din infarctul de miocard), citoliza hepatică în ciroză, hemoliza intensă, absorbția intestinală de factori piretogeni de degradare proteică, tromboze venoase criptice, febră postchirurgicală (Cohen, 1983).

În cazul heteroproteinelor, factorul piretogen nu pare a fi un produs de degradare proteică, ci însăși heteroproteina.

Substanțele medicamentoase pot crește temperatura corpului, producînd, prin mecanisme variate și cu semnificații diferite, așa-numitele „febre medicamentoase". Cu efect hiperpiretic sînt citate: soluțiile hipertonice administrate intravenos, tratamentele prelungite cu penicilină, PAH, HIN etc; dozele mari de cofeină, cocaină, beta-tetrahidronaftilamină etc.

---

* Introducerea organismului în apă rece favorizează eliberarea de cAMP; leucocitele se activează prin sistemul guanilatciclază—cGMP.

** Aceasta explică de ce mult timp febra a fost confundată cu boala febrilă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 25.IV

Cauze de febră (modificat după Petersdorf, 1983)

I. INFECȚII:

A. Infecții granulomatoase:
1, tuberculoză
2, infecții cu fungi, cu localizare profundă
3, infecții cu micobacterii atipice

B. Infecții piogenice:
1, la nivelul abdomenului superior:
a, colecistite, empiem al vezicii biliare
b, colangite: — abces hepatic
— abces de sac Lesser
— abces subfrenic
— abces splenic
2, la nivelul abdomenului inferior: — diverticulite ± abces
— apendicite
3, boli inflamatorii pelvine
4, infecții ale tractului urinar: — pielonefrite
— abcese intrarenale
— abcese perinefrotice
— obstrucții ureterale
— abces prostatic
5, sinuzite
6, osteomielite

C. Infecții intravasculare:
1, endocardită bacteriană (acută, subacută)
2, infecții de cateter intravascular

D. Bacteriemie fără focar primar:
1, meningococemie
2, gonococemie
3, vibrioză
4, listerioză
5, bruceloză
6, bacteriemie coliformă la cirotici

E. Infecții virale, rickettziene, chlamidice:
1, mononucleoză infecțioasă
2, citomegalovirus
3, hepatită
4, virusul Coxsackie grupul B
5, febră Q
6, psittacoză

F. Boli parazitare:
1, amoebiază
2, malarie
3, trichinoză

G. Infecții spirochetale:
1, leptospiroză
2, febră „relapsing"

II. NEOPLASME:

A. Solide (localizate):
1, rinichi
2, plămîni
3, pancreas
4, ficat
5, colon
6, mixom atrial

B. Metastatice:
1, tract gastrointestinal
2, ficat, plămîn, rinichi, os
3, melanom
4, sarcom

C. Tumori ale sistemului reticuloendotelial:
1, boală Hodgkin
2, limfom nonhodgkinian
3, histiocitoză malignă
4, limfodermopatie imunoblastică
5, granulomatoză limfomatoidă

III. BOLI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV:
A. Reumatism articular acut
B. Lupus eritematos sistemic
C. Poliartrită reumatoidă
D. Arterită cu celule gigante
E. Hipersensibilizare vasculară
F. Periarterită nodoasă
G. Granulomatoză Wegener
H. Vasculită

IV. BOLI GRANULOMATOASE:
A. Boală Crohn
B. Hepatită granulomatoasă
C. Sarcoidoză
D. Eritem nodos

V ALTE SITUAȚII:
A. Febră medicamentoasă
B. Embolie pulmonară
C. Tiroidită
D. Stări hemolitice
E. Hematoame criptice
F. Anevrism disecant de aortă
G. Boală Whipple

VI. BOLI METABOLICE ȘI ÎNNĂSCUTE:
A. Febră familială mediteraneană
B. Hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie
C. Boală Fabry

VII. CAUZĂ PSIHOGENĂ:
A. Hipertermie habituală
B. Febră factitia

VIII. FEBRE PERIODICE: Neutropenie ciclică

IX. TULBURĂRI DE TERMOREGLARE:
Funcționalitate anormală a hidropteridin reductazei (Thoene, 1983)

X. NEDIAGNOSTICATE (FUO)*:
A. Rezolvate:
1, fără tratament
2, cu antiinflamatoare steroidice
3, cu antiinflamatoare nonsteroidice

B. Recurente:
1, supresibile cu steroizi
2, cu IgD crescut (Van der Meer, 1984)

* FUO = fever of unknown origin.

produc creșterea temperaturii mediului intern prin vasoconstricție periferică (reducerea termolizei) și stimularea termogenezei etc.

Unii **hormoni** în exces provoacă așa-numita febră hormonală; hipersecreția de tiroxină (hipertiroidism), descărcările masive de adrenalină (feocromocitom) etc. La om, febra poate fi provocată prin administrarea unor metaboliți steroidici neconjugați, de tipul etiocolanolonului, pregnenolonului, pregnandiolului, 11-cetopregnenolonului, acidului litocolic etc. (de ex., la 4—10 ore după administrarea intramusculară a etiocolanolonului, temperatura crește, pentru o perioadă de 1—3 zile, probabil prin intermediul unor pirogeni endogeni).

Cauze metabolice diferite pot genera manifestări febrile ce ridică, deseori, dificultăți de diagnostic. Situații de acest fel se întîlnesc adesea în patologia infantilă. Astfel, așa-numita „febră de deshidratare" se întîlnește relativ în patologia noilor-născuți. Ea este o consecință a labilității funcționale, caracteristice acestei vîrste, și a ușurinței cu care, prin dereglarea echilibrului hidroelectrolitic, se produc deshidratări și consecutiv limitarea capacității termolitice. În acest sens, o situație elocventă se întîlnește la bolnavii suferind de diabet insipid infantil: pierderea masivă de apă, consecutivă poliuriei, determină deshidratarea și hiperosmia plasmatică, însoțită de manifestări febrile prelungite, ajungînd pînă la 39—40°C. O situație similară este prezentă și la adulții cu boala Addison. La acestea ce pot adăuga și creșteri ale temperaturii corpului în unele boli metabolice (hiperlipoproteinemii, hiperfenilalaninemii) (Petersdorf, 1983, Thoene, 1983).

Cauzele neurogene ce pot genera creșteri ale temperaturii corpului sînt lezionale și funcționale.

Primele sînt reprezentate de leziuni sau iritații la nivelul anumitor structuri nervoase interesate în termoreglare. Asemenea situații se întîlnesc la bolnavii suferind de tumori, hemoragii, procese inflamatoare, leziuni traumatice etc. Ele pot fi provocate și prin diferite procedee experimentale.

Stări febrile neurogene de origine funcțională se întîlnesc la bolnavii suferind de nevroză, psihopatii, stări de instabilitate neurovegetativă și neuroendocrină. Aceste creșteri ale temperaturii se caracterizează, de regulă, prin ascensiuni termice moderate, oscilante, încadrate într-un tablou de manifestări clinice polimorfe, adesea șterse, frecvent lipsite de semnificație etiologică clară; răspund favorabil la clorpromazină (Isaac, 1981).

C. Evoluția reacției febrile

Evoluția reacției febrile se caracterizează prin succesiunea a trei perioade: de creștere *(stadium incrementi)*, de stare *(stadium fastigii)* și de scădere *(stadium decrementi)*; prima perioadă este precedată totdeauna de o perioadă de latență, de durată variabilă, în funcție de specificul agresiunii ce o generează.

Perioada de creștere a tempetaturii determină trecerea de la temperatura normală la cea caracteristică stării febrile; ea se realizează prin-

tr-o modificare tranzitorie a raportului obișnuit dintre termoproducție și termoliză, în favoarea primei. De regulă, în această perioadă, organismului prezintă manifestările unei reacții adaptative normale la rece de intensitate variabilă :

— vasoconstricție periferică, cu reducerea debitului sanguin cutanat, paloare și răcire consecutivă a tegumentelor ;

— piloerecție, cu senzație de frig ;

— creșterea tonusului muscular și adesea frison.

Aceste manifestări reproduc tabloul unei reacții normale la frig, condiționate direct de scăderea irigației tegumentare. Ea nu are însă, nici o relație cu nivelul temperaturii ambiante. Diminuarea temperaturii cutanate, excitînd termoreceptorii tegumentari, condiționează atît senzația de frig, cît și stimularea centrului hipotalamic corespunzător, care declanșează mecanismul de frisonare. Activarea mecanismului, declanșată de centrul hipotalamic al frisonului, este însă suficientă pentru ca temperatura mediului intern să crească. Frisonul, reprodus voluntar timp de 35 minute, deși triplează metabolismul, menține temperatura practic nemodificată. De aici, concluzia că reducerea termolizei realizată prin scăderea irigației tegumentare deține un rol foarte important în realizarea creșterii inițiale a temperaturii corpului.

Importanța componentei termolitice în realizarea ascensiunii termice a fost demonstrată evident la iepure, care are capacitatea de a-și modifica într-o măsură foarte importantă cuantumul eliminărilor de căldură prin simple schimbări de poziție a corpului ; reacția febrilă, la acest animal, poate fi împiedicată prin fixarea corpului în hiperextensie, care permite menținerea termolizei la nivel ridicat.

Modificările funcționale din perioada de creștere a temperaturii au un caracter reactiv și dinamic (Atkins, 1979). Ele nu reflectă incapacitatea mecanismelor de termoreglare, ci, dimpotrivă, acestea sînt esențiale pentru evoluția ulterioară a reacției febrile. Aceste modificări sînt, probabil, condiționate de restructurarea echilibrului dintre aminele biogene din termostatul hipotalamic, care determină instalarea noului nivel de reglare termică.

Perioada de stare se caracterizează prin menținerea temperaturii la un anumit nivel, relativ stabil, dar mai ridicat decît cel normal. Pentru menținerea acestui nivel crescut sînt necesare maximum cîteva sute de calorii. Cantitatea de calorii este evident extrem de redusă în raport cu valoarea metabolismului general (aproximativ 2 000 de kcalorii) și evidențiază deosebita eficacitate a mecanismelor reglării termice.

Conservarea posibilităților termoreglatoare ale organismului febril a fost clar demonstrată atît la animale de laborator, cît și la om. O persoană normală (37°C) și una febrilă (38°C), efectuînd un travaliu muscular egal, realizează o creștere a temperaturii corpului de aceeași valoare, în raport cu temperatura lor de repaus. La ambele persoane, după încetarea travaliului, temperatura corpului revine la nivelul inițial (37°C la omul sănătos, 38°C la cel bolnav). Revenirea la valoarea inițială este principala dovadă a eficienței mecanismelor de termoreglare.

În perioada de stare se observă :

— creșterea uniformă a metabolismului, independent de natura reacției febrile (creșterea metabolismului bazal este de aproximativ 13% pentru fiecare grad centigrad) ;

— creșterea frecvenței pulsului și a debitului cardiac (aproximativ paralel cu cea a consumului de oxigen) ;

— creșterea frecvenței respirațiilor în legătură cu sporirea activității termolitice și a aportului de oxigen etc. În aceste condiții, sporirea aportului de oxigen, corespunzător cu creșterea necesităților calorice, se explică în mare măsură prin augmentarea travaliului musculaturii respiratorii. În plus, în perioada de stare, catabolismul proteic este, în general,

Scanned with OKEN Scanner

exagerat, eliminările urinare de azot sporesc, iar cele de clor scad foarte mult; intensitatea dereglărilor echilibrului hidric este variabilă și dependentă de amploarea pierderilor de apă și electroliți.

Perioada de scădere a temperaturii se caracterizează prin eliminarea excesului de căldură acumulată în cursul perioadei inițiale și restabilirea temperaturii normale. Aceasta se realizează prin intensificarea termolizei. Raportul dintre termogeneză și termoliză este inversat față de prima fază.

Scăderea temperaturii se poate realiza sub două forme :

— scăderea lentă (în *lysis*), cînd revenirea se face treptat;

— scăderea bruscă (în *crysis*), cînd coborîrea curbei termice pînă la normal, și uneori sub normal, se face rapid, datorită unei termolize masive, prin vasodilatație foarte marcată și secreție sudorală intensă.

Adesea, trecerea bruscă de la o stare la alta produce un dezechilibru funcțional important, ce reprezintă, într-o anumită măsură, un moment critic pentru funcțiile organismului. Acest moment critic este caracterizat prin scăderea tensiunii arteriale, creșterea frecvenței cardiace și respiratorii, diminuarea activității metabolice etc.

D. Mecanismul reacției febrile

Multă vreme, reacția febrilă a fost considerată o expresie a tulburării mecanismelor de termoreglare. Diversele ipoteze patogenice elaborate pe baza acestei concepții au avut, în general, un caracter speculativ și nu au reușit să aducă o explicație valabilă a mecanismului reacției febrile. Astăzi există un acord unanim asupra faptului că reacția febrilă este rezultatul unei restructurări funcționale a întregului organism.

În sprijinul concepției că febra este rezultatul unei modificări centrale de reglare a temperaturii corpului și anume creșterea temperaturii de referință *(set point)* a termostatului hipotalamic (temperatura corpului este reglată la un nivel mai înalt) (Cranston, 1979) și nu o tulburare a funcției de termoreglare stau anumite constatări, care diferențiază net reacția febrilă de hipertermiile produse prin alterarea mecanismelor de reglare, de termodispersie sau termoproducție, ca urmare a acțiunii căldurii din mediul ambiant, a unor agenți farmacologici sau tulburări metabolice :

— În febră, în perioada de instalare, mecanismele autonome și comportamentale răspund concordant pentru a crește rapid acumularea de căldură : se produce o modificare bruscă în preferința termală a pacientului; temperaturile ambiante considerate anterior drept confortabile apar ca fiind reci, subiecții preferînd ambianțe mai calde. În acest caz, toate funcțiile efectoare de termoreglare se modifică concordant, concentrîndu-se spre creșterea temperaturii corpului, crescînd atît termoproducția, cît și termoliza. Cînd febra scade, modificările sînt, de asemenea, concordante, dar în sens opus, orientate spre scăderea temperaturii.

În hipertermie, modificările de termoreglare au un caracter compensator : mărirea termoproducției este însoțită de creșterea termodispersiei (vasodilatație, transpirație), iar preferința termală a subiectului deviază spre rece.

— Febra poate fi generată de orice temperatură a mediului ambiant. Experimental, la om și animale s-a obținut febră de nivel comparabil în mediul cald (30°C) și rece (10°C).

— În febră, în perioada de stare, reglarea temperaturii (menținerea la nivelul ridicat atins) se realizează ca în condiții normale. Nu există alterări evidente ale mecanismelor termoreceptoare sau termoefectoare. Singura diferență este că nivelurile de temperatură la care aceste mecanisme sînt activate devin mai ridicate. Numeroase date clinice și experimentale au demonstrat faptul că la subiecții febrili expuși la stress termic mecanismul funcționează perfect, menținînd temperatura corpului la nivelul stabilizat anterior, mai ridicat decît normal.

— Medicamente de tipul aspirinei intervin în procesul febril, determinînd revenirea temperaturii corpului la nivelul normal afebril, dar nu au nici un efect în hipertermie.

— În schimb, răcirea întregului corp, ca singurul tratament eficient în diferite forme de hipertermie, rămîne ineficace în febră.

— În febră, rar se ating temperaturi care să fie periculoase pentru viață.

În hipertermie, prin alterarea mecanismelor termolitice, continuă creșterea temperaturii corpului pînă la nivele letale, dacă pacientul nu este scos din mediul cu temperatură foarte ridicată (Stitt, 1979).

Asupra modului în care se realizează această restructurare a mecanismelor centrale de termoreglare persistă încă numeroase incertitudini și aspecte obscure. De multă vreme s-a emis ipoteza elaborării în focarul inflamator a unor substanțe piretogene. Abia în 1943, Menkin a reușit să izoleze o asemenea substanță din exsudatul inflamator (Dinarello, 1982). Această substanță, o euglobină termostabilă, *pirexina*, a putut fi cristalizată. Ea provoacă, prin administrare parenterală, o ascensiune termică bifazică, precedată de o perioadă de latență importantă, în cursul căreia se produce o marcată leucopenie. Ulterior, o serie de cercetări amănunțite au stabilit că pirexina prezintă proprietăți biologice foarte apropiate de cele ale endotoxinelor bacteriene și, după unii autori, ar fi posibil ca, cel puțin anumite efecte, să fie consecința contaminării sale cu endotoxina.

Cum este evident că starea febrilă este o încercare de reechilibrare a rețelei imune a organismului, în cadrul ei pot fi discutați (în sens informațional) (fig. 20.1) o serie de factori : declanșatori sau semnale pirogene ; integrativi : centrul termoreglării din hipotalamus și efectori : musculatură, ficat, vascularizație etc.

1. FACTORI DECLANȘATORI, SEMNALUL PIROGENIC

În termeni generali, orice substanță capabilă să inducă febră poate fi numită „pirogen". De cele mai multe ori, un pirogen posedă și alte proprietăți (tabelul 25.V) legate de apărarea organismului.

O serie de cercetări efectuate în acest domeniu au reușit să evidențieze un mare număr de agenți pirogeni unii de origine exogenă, alții de origine endogenă (tabelul 25.VI).

Tabelul 25.V

Proprietăți ale factorilor pirogeni

Efect biologic	Sistem de testare
IN VITRO Antiviral	inhibiție a efectului citopatic al virusurilor
GSF	formare de colonii de granulocite și macrofage în culturile de măduvă osoasă umană
IL-1	încorporează ^{3}H-timidină în timocite (linia T_H)
IL-2	încorporează ^{3}H-timidină în limfocite (linia T_C)
Stimulare NK	crește citotoxicitatea „naturală" și eliberarea de ^{51}Cr
Limfotoxină	produce citoliza unor celule pretratate cu mitomicină C
Creștere celulară	încorporează ^{3}H-timidină în celule (ex. M6-63, HEp-2)
IN VIVO Pirogenitate	după injectarea i.v., crește temperatura medie cu 0,5°C la 3000 unități antivirale/kg
Reactivitate la nivelul pielei	inflamator local după injectare s.c.
Leucopenie	scade totalul și diferitele fracțiuni după administrare de 100—10 000 doze antivirale/kg

Pirogenii exogeni sînt anumiți agenți biologici (microorganisme), unele produse rezultate din metabolismul sau degradarea proteinelor și, probabil, unele substanțe intestinale cu efect pirogen, heteroproteinele, unele medicamente, hormoni etc. Cele mai ample cercetări asupra patogeniei reacției febrile au fost efectuate cu *endotoxinele* izolate din bacteriile Gram-negative (fig. 25.8).

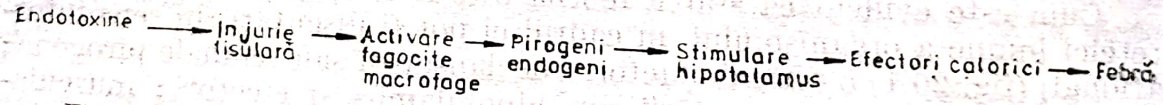


Fig. 25.8. — Etape în producerea febrei, după infecția cu un microb (endotoxină).

Principalul pirogen activ s-a dovedit a fi asociat suprafeței celulei bacteriene: endotoxinele sînt lipopolizaharide fosforilate, complexe, cu greutate moleculară mare, practic lipsite de azot, nedializabile și puternic termostabile. Prin disocierea complexului moleculei într-o funcție polizaharidică și una lipidică, s-a stabilit că determinantul biologic activ al pirogenității este fracțiunea lipidică numită lipid A (Dinarello, 1982). Aceasta își păstrează multe din proprietățile sale toxice prin recombinarea cu un suport proteic. Datorită insolubilității sale, fracțiunea lipidică rămîne inertă după disocierea de proteine sau polizaharid, dar își recapătă o parte din activitate dacă este dispersată cu un deter-

Tabelul 25.VI

Agenți care induc producția de pirogeni leucocitari

Agentul	Structura activă	Observații
Virus	hemaglutinina virală (grupare lipidcarbohidrată)	
Bacterii Gram-pozitive	muramil dipeptid (N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamină)	— face parte din peptidoglicani — febra este produsă de : 10^8 microorganisme, corpusculi (chiar și morți) des produsă de exotoxine
Bacterii Gram-negative	endotoxine (lipozaharid)	(vezi p. 444)
Fungi	polizaharide	produc febră la $10^7 - 10^9$ organisme i.v.
Micobacterii	derivat proteic (?) (tuberculină)	pluristimularea eliberării de pirogeni leucocitari implică, cel mai probabil, formarea de complexe imune sau atașarea de Ac citofili de leucocitele ce produc pirogenul
Spirochete	necunoscută	substanța pirogenă nu este endotoxină
Limfokine	vezi tabelul 20.VI	posedă acțiune asupra macrofagelor și PMN în cadrul reactivității tipice a SI (etapele II și III)
Steroizi	etiocolanolon (5-beta)	5-alfa (androstendionul) nu este pirogenic
Polinucleotizi	acid poliinozinic-policitidilic	prin structura dublu helicoidală
Bleomicină	necunoscută	în tratamentul limfoamelor maligne
Adjuvanți	adjuvant Freund (muramil-dipeptid)	muramil-dipeptidul acționează și în mod direct la nivel hipotalamic

gent. Modificarea componentei polizaharidice prin periodat debarasează complexul molecular de specificitatea antigenică și de multe din proprietățile sale toxice, dar nu și de pirogenitate ; pirogenitatea reprezintă un indicator extrem de sensibil al endotoxicității.

Endotoxina determină constant la oameni, cai, câini, pisici și iepuri un răspuns febril caracteristic, în cadrul unui complex de modificări biologice. Astfel, la iepure, injecția intravenoasă a unei doze suficiente de endotoxină determină, după o latență de 15—30 minute (la doze mari, latența poate să scadă la 8—10 minute), o curbă febrilă amplă, bifazică, cu vîrfurile aproximativ la 1/2, respectiv 3—5 ore, precedată de o leucopenie marcată (Skarnes, 1981).

Aceeași endotoxină, administrată repetat timp de 7—10 zile, determină la toate speciile reactive o rezistență la acțiunea pirogenă a endotoxinei ; se realizează un fel de toleranță caracterizată prin atenuarea reacției febrile, în special a primului vîrf, prin modificări leucocitare.

Ea durează 2—3 săptămîni și nu are la bază un mecanism legat de liganzi imuni, fapt susținut de următoarele argumente :

— tratarea prealabilă a animalului cu un antiser specific antiendotoxină nu influențează efectul pirogen al endotoxinei ;

— activitatea endotoxinei este independentă de titrul Ac circulanți ;

— fenomenul de toleranță poate fi realizat la pacienți cu agamaglobulinemie ;

— rezistența la endotoxină nu este specifică (animalul tolerant la o endotoxină este rezistent și la alte endotoxine).

Rolul principal în realizarea acestui tip de toleranță îl joacă SRE, în particular cel hepatic. În acest sens, s-a demonstrat că SRE reține mai rapid substanțele piretogene circulante la animalele tolerante decît la cele netolerante ; blocarea SRE prin bioxid de toriu (torotrast) suprimă toleranța. Factorii umorali joacă un rol secundar în elaborarea toleranței la acțiunea piretogenă a endotoxinelor : transferul de plasmă de la animalele tolerante nu conferă decît o toleranță redusă la animalul receptor ; exsanguinotransfuzia nu abolește toleranța.

Pirogenii endogeni sînt, probabil, proteine bazice nedializabile, cu greutate moleculară mică, care conțin cantități reduse de polizaharide (aproximativ 1%) și lipide. Solubilitatea în etanol a pirogenilor endogeni sugerează natura lor lipoproteică ; acțiunea lor piretogenă poate fi anihilată de tripsină, dinitrofluorbenzen, iodacetat sau de un mediu alcalin.

Sinteza și eliberarea pirogenilor endogeni este condiționată de acțiunea pirogenilor exogeni și în particular a endotoxinelor. Se poate considera că pirogenii endogeni îndeplinesc funcția de mediatori ai acțiunii pirogenilor exogeni.

Perioada de latență care precede ascensiunea termică produsă de endotoxine a sugerat elaborarea în organismul-gazdă a unor mediatori. Prima substanță cu proprietăți de pirogen endogen, diferită de cea produsă de endotoxină, a fost extrasă din leucocite, în 1948, de către Beeson. Ea provoacă o reacție febrilă diferită de cea produsă de endotoxină. Reacția febrilă produsă de pirogenul leucocitar nu este precedată de o perioadă de latență cu durată minimă, este monofazică, iar leucopenia este moderată. În plus, pirogenul leucocitar provoacă o reacție febrilă și la animalele tolerante la endotoxine, deci nu produce toleranță.

Legătura directă dintre endotoxină (pirogen exogen) și mediatorul său (pirogen endogen) a fost demonstrată cu ajutorul sîngelui recoltat în diferite faze de evoluție a reacției febrile endotoxinice și „transferat pasiv" la animale receptoare normale sau cu toleranță indusă. Pe această cale s-a constatat că :

— sîngele animalului receptor tolerant recoltat după 20 minute de la administrarea endotoxinei provoacă la animalul receptor netolerant o reacție febrilă bifazică, caracteristică, asemănătoare cu cea provocată de administrarea directă a endotoxinei. Deci, sîngele recoltat în perioada de latență a reacției febrile endotoxinice conține pirogeni exogeni (endotoxină), care produc o reacție febrilă caracteristică la animalul receptor netolerant ;

— sîngele recoltat de la același animal donator după două ore de la administrarea pirogenului exogen, adică în perioada de stare a reacției febrile, provoacă după 10 minute de la administrare, atît la receptorul netolerant, cît și la cel tolerant o reacție febrilă monofazică de tipul celei produse de pirogenii endogeni. Deci, sîngele recoltat în perioada de stare a reacției febrile endotoxinice nu mai conține pirogeni exogeni (endotoxină), dar conține pirogeni endogeni.

Marcajul cu radioizotopi a arătat, pe de o parte, că endotoxina, aderînd la PMN și plachete, dispare din sîngele circulant înainte de apariția pirogenului endogen și, pe de altă parte, că pirogenul endogen după elaborarea sa leucocitară persistă în sîngele animalului donator pe toată durata reacției febrile.

Concentrația în sînge a pirogenului endogen este direct proporțională cu intensitatea reacției febrile. El nu induce toleranță, provoacă reacție febrilă la animale tolerante la endotoxină, iar curba reacției febrile pe care o produce (monofazică) diferă de cea produsă la pirogenii exogeni (bifazică).

Scanned with OKEN Scanner

Se poate afirma că pirogenii exogeni produc reacție febrilă prin eliberarea unui al doilea mesager — pirogenul endogen. În elaborarea lui, fagocitoza pare să aibă un rol esențial. Blocarea fagocitozei printr-un inhibitor chimic (fluorura de sodiu) împiedică eliberarea pirogenilor endogeni.

Originea și mecanismul de eliberare a pirogenilor endogeni. Spre deosebire de leucocitele normale, care nu conțin decît cantități mici de pirogen, cele recoltate din focarul inflamator conțin cantități mari de asemenea mediatori. Este necesar ca aceste celule să fie adecvat activate (Dinarello, 1982) de anumiți agenți propirogeni (tabelul 25.VI). Aceasta înseamnă că leucocitele sintetizează pirogenul în momentul cînd sînt activate și că la baza acestei sinteze sînt intense procese metabolice (pirogenul nu este preformat în leucocit — ruperea acestuia din urmă prin osmoză nu duce la eliberarea de pirogen). Blocarea glucolizei prin inhibitori enzimatici, care acționează mai ales asupra enzimelor cu grupări active sulfhidrilice, inhibă sinteza de pirogeni. Ar fi posibil ca leucocitele să sintetizeze un „prepirogen" activat de toxinele bacteriene, anumite substanțe chimice din exsudate și din microbii fagocitați.

Un rol important în generarea de pirogeni îl are stimularea GC și formarea de cGMP. Acest fapt sugerează și mai pregnant că pirogenii endogeni sînt de origine leucocitară, celule cu un metabolism dependent, în primul rînd, de cGMP.

Mecanismul prin care sînt induse producția și eliberarea pirogenilor leucocitari nu este încă bine lămurit. Cîteva linii de cercetare arată că:

— sinteza și eliberarea pirogenilor se fac după o perioadă de latență;

— în perioada de latență apar leucopenie, prin aderența la vas, diapedeză și sechestrarea leucocitelor în țesuturi;

— nu este de ajuns un singur pirogen extern pentru inducerea febrei, ci un întreg complex de factori activatori (mulți dintre ei aparțin inflamației);

— sinteza pirogenului este realizată *de novo*; este un proces de „derepresie" a unui „represor" fiziologic (reglare de feedback), observabil prin creșterea sintezei de mRNA (fig. 25.9);

— eliberarea pirogenilor necesită cationul „executiv" Ca^{++} și K^{+}.

Se poate admite că activarea adecvată a macrofagelor și PMN (vezi p. 134, 192) este elementul esențial pentru apariția în circulație a unor pirogeni leucocitari. Fenomenul, deși pus pe seama eliberării de prostaglandine, nu este blocat de antiinflamatoare, de inhibante ale prostaglandin-sintetazei (Dinarello, 1982).

Cel mai important pirogen endogen (și poate unicul?) este *interleukina-1* (Dinarello, 1982; McCabe, 1983) (tabelul 25.VII și p. 138). Recent s-a arătat (Van Damme, 1985) că moleculele din familia IL-1 (de exemplu, beta-interferonul, pirogenul endogen cu g.m. de 22 K) își au originea într-un polipeptid comun cu g.m. de 31 k (31 000 daltoni).

2. FACTORI INTEGRATORI

Pe baza caracteristicilor reacției febrile induse de pirogenii endogeni și în special a lipsei perioadei de latență, se poate considera că pirogenii endogeni acționează, direct sau indirect, asupra *aparatului central hipo-*

talamic de termoreglare. Ei reprezintă factori de mediație ce intervin în geneza reacției febrile. Deși nu există încă prea multe precizări asupra modului cum se realizează mediația, o serie de cercetări experimentale atestă rolul pirogenilor endogeni în restructurarea funcțională a termostatului hipotalamic termoreglator, restructurare ce stă la baza reacției febrile.

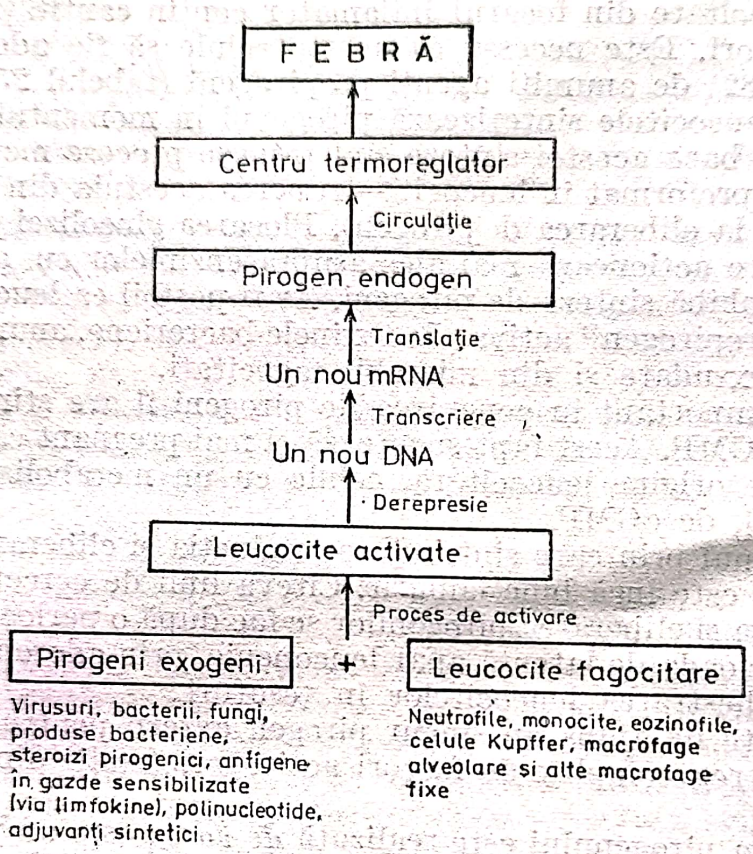


Fig. 25.9. — Schema mecanismului de producere a pirogenului endogen (modificat după Dinarello, 1979).

Tabelul 25.VII

Proprietăți ale interleukinei-1 (IL-1) și interleukinei-2 (IL-2)

Proprietăți	IL-1		IL-2	
	șoarece	om	șoarece	om
Produse de	macrofage	macrofage	limfocit T	(Ly-1+)
Greutate moleculară (daltoni)	16 000		30 000	15 000
Punct izotermic	5—5,5	6,5—7,5	4,3—4,9	6—6,5
Stabile în pH (limite)	2—9		2—9	
Absorbite pe celule T activate	necunoscut		da	da
Stimulează creșterea liniei de celule T (de șoarece)	nu	nu	da	da
Generează citotoxicitate celulară în culturi de timocite murine	nu	nu	da	da
Stimulează producția de Ig la Ag eritrocitare heterologe	da	da	da	da
Activitate MHC restrictivă	nu	nu	nu	nu
Activitate Ag specifică	nu	nu	nu	nu

S-a încercat precizarea structurilor influențate de agenții pirogeni prin distrugerea unor zone din sistemul nervos central (Dinarello, 1982). Astfel :

— leziunile hipotalamusului anterior scad sau suprimă răspunsul febril ;

— simpatectomia totală sau secțiunea măduvei cervicale are același efect ;

— *medulla oblongata* și trunchiul cerebral sînt și ele influențate de pirogeni, ca sedii secundare în termoreglare (devin funcționale după distrugerea prin boală a hipotalamusului) (Petrovicky, 1981) ;

— decorticarea creierului și distrugerea talamusului nu influențează răspunsul febril după administrarea de pirogen exogen.

Experimentele referitoare la febră, la nivelul sistemului nervos, arată că :

— Acțiunea directă a pirogenului asupra unor structuri nervoase poate produce diferite alte tulburări ca, de exemplu, digestive sau urinare, mai ales prin excitarea neadecvată a trunchiului cerebral inferior. Efecte de acest fel au fost obținute și la animale decerebrate.

— Administrarea intracarotidiană de pirogeni exogeni declanșează o reacție febrilă mai promptă și mai intensă decît cea declanșată de administrarea intravenoasă. S-a arătat, de asemenea, că abia după o oră de la administrarea intracarotidiană de endotoxină, bariera hematoencefalică devine permeabilă pentru coloranții macromoleculari. Fenomenul merită să fie reținut, deoarece pirogenii endogeni au o moleculă mult mai mică decît endotoxinele și este un argument în sprijinul ipotezei conform căreia, după administrare, pirogenii exogeni cu moleculă mare declanșează reacția febrilă prin intermediul pirogenilor endogeni cu moleculă mică, chiar înaintea permeabilizării barierei hematoencefalice.

— Diferite cercetări efectuate în legătură cu modul de acțiune al agenților piretogeni asupra structurilor nervoase răspunzătoare de modificarea echilibrului termic scot în evidență, alături de acțiunea centrală directă, și o acțiune reflexă. Astfel, injectarea unor agenți piretogeni (terebentină sau culturi microbiene) în laba posterioară deaferentată a unui cîine determină apariția unei reacții febrile mai latente decît cea care apare după injectarea acelorași agenți în extremitatea simetrică, cu inervație normală. În plus, apariția reacției febrile este mult mai precoce după injectarea substanței piretogene în regiuni de hiperestezie.

— În același sens, s-a constatat că administrarea de substanțe piretogene în diferite regiuni ale corpului (articulații, rinichi, pulmoni etc.) determină reacții febrile diferite, în funcție de regiune : introducerea substanței piretogene în parenchimul renal provoacă reacții tardive, acute, de intensitate minimă, deși resorbția la acest nivel este extrem de rapidă. Dimpotrivă, injectarea în articulație, unde resorbția este foarte anevoioasă, produce o reacție foarte promptă și de lungă durată. Aceste date, de altfel concordante cu observațiile clinice privind caracterele reacției febrile în afecțiunile articulare și cele renale, subliniază importanța cîmpurilor receptoare, asupra cărora acționează agentul patogen atît în declanșarea, cît și în caracteristicile reacției febrile.

— Injectarea de substanțe piretogene în diverse etape de evoluție a reacției febrile are efecte diferite. În perioada de creștere a temperaturii, ele nu modifică mersul reacției, ci numai o intensifică și o prelungește puțin ; în momentul temperaturii maxime, provoacă o undă suplimentară, evidentă, de creștere, iar în faza de declin determină o creștere intensă a febrei, care întrece, într-o măsură importantă, unda suplimentară din perioada precedentă.

Rezultă că reacția febrilă se dezvoltă pe baza legilor generale fiziologice ale activității nervoase. Ea este rezultatul unor influențe directe și reflexe ale diferiților agenți piretogeni asupra aparatului central de termoreglare. Există date care arată că modificări mari în proporția ionilor de sodiu și calciu în lichidul cefalorahidian sau în fluidul care perfuzează hipotalamusul posterior pot cauza modificări de temperatură. Devierea raportului în favoarea sodiului duce la febră, în timp ce devierea spre calciu duce la hipotermie, dar mecanismul nu este încă cunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

În mecanismul intim al excitării acestui aparat au fost implicați diferiți receptori și diferite sisteme (fig. 25.10) :

— Sistemul monoaminergic ; rolul serotoninei și al noradrenalinei a fost amplu cercetat după provocarea cu pirogeni. Aceste amine sînt eliminate postsinaptic, ceea ce atestă că joacă un rol în reacția febrilă. Cu toate acestea, rolul lor nu este pe deplin lămurit : se pare că noradrenalina blochează reacția febrilă, în timp ce serotonina o stimulează. Oricum, este evident (Dinarello, 1982) că prezența unui circuit funcțional integru monoaminergic este esențial pentru producerea adecvată a febrei.

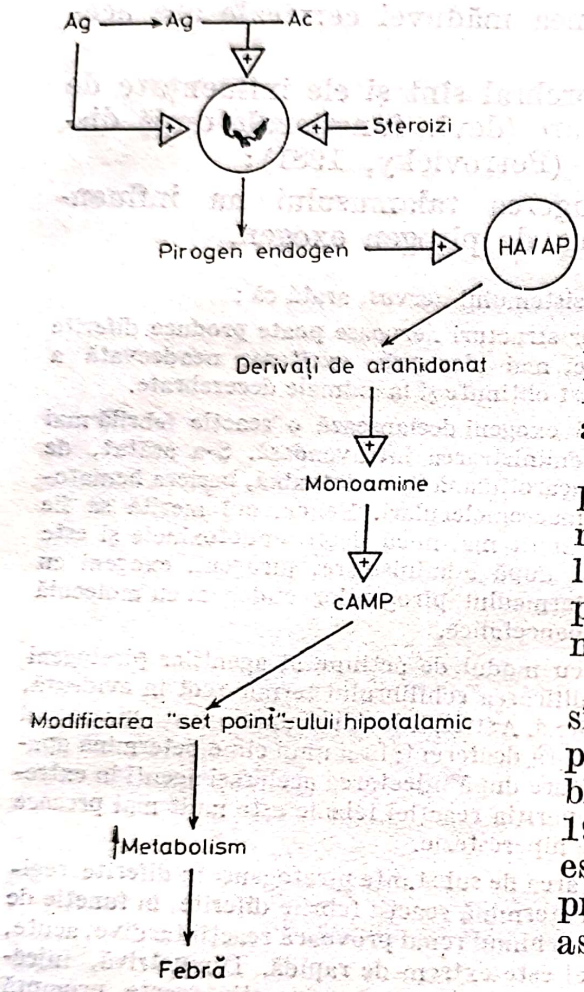


Fig. 25.10. — Mecanisme de producere a febrei.

Ag = antigen ; Ag — Ac = complex imun ; HA/AP = hipotalamusul anterior, aria preoptică (centrul termoreglării), cAMP = adenozin monofosfat ciclic ; + = stimulare, ↑ = creștere.

— Sistemul prostaglandinic are un rol esențial în activarea centrului hipotalamic al termoreglării. Există argumente :

— directe (injectarea la nivel hipotalamic de arahidonat produce rapid creșterea temperaturii corpului ; la acest nivel se observă creșteri importante de PG E și PG F, după administrarea de pirogeni) ;

— indirecte : cele mai cunoscute sînt folosirea în practică a unor antipiretice, care sînt recunoscute că pot bloca sinteza de prostaglandine (Mathy, 1985). Totuși, din aceste experiențe nu este clar dacă pirogenii acționează direct prin PG sau, indirect, PG acționează asupra sistemului monoaminergic.

— Sistemul receptorilor opiacei a fost luat în studiu pentru cercetarea mecanismelor declanșatoare ale febrei. În acest domeniu s-a dovedit că administrarea de naloxon (blocant al acțiunii endorfinelor și enkefalinelor) poate bloca acțiunea protermică produsă de efortul fizic (De Meirleir, 1985).

3. FACTORI EFECTORI

Mecanismele efectoare includ (Pafnote, 1982) : căile și organele eferente :

Căile eferente de la hipotalamus cuprind :

— sistemul vago (parasimpatico)-simpatic, ce controlează activitatea glandelor sudoripare (crescută în lizâ, scăzută în perioada de insta-

lare a febrei) și a mușchilor netezi vasculari (vasoconstricție în perioada de instalare);

— sistemul neuroendocrin hipotalamohipofizar* în care diferiții hormoni imprimă celulelor organismului creșterea proceselor procalorigene (suprarenala crește temperatura prin efect imediat, de scurtă durată, tiroida crește temperatura prin efect lent, de durată).

Efectorii propriu-ziși sînt reprezentați de majoritatea celulelor și organelor organismului.

Manifestările clinice imediate în instalarea febrei (vezi și p. 414) sînt legate de:

— vasoconstricție periferică, cu reducerea termolizei;

— piloerecție, fapt care favorizează formarea unui strat de aer termoizolator, lipsit de mișcare (scade conducția);

— creșterea tonusului muscular, cel mai important element cantitativ al etapei efectoare, în producerea de căldură.

La aceste elemente se adaugă și rolul ficatului și al țesutului adipos brun în termogeneză; ficatul este cel mai important organ în producerea de temperatură (circa 20% din întreg organismul). Raportat la masă, ficatul produce de 5—10 ori mai multă căldură decît sistemul mușchilor scheletici (circa 75% din termogeneză).

E. Rolul febrei în sistemele de apărare ale organismului față de infecții

Febra este un răspuns biologic integrativ:

— din punct de vedere fiziologic, înseamnă creșterea termogenezei și scăderea termolizei în perioada de instalare și reechilibrarea lor la alt nivel în perioada de stare;

— din punct de vedere metabolic, înseamnă activarea metabolismului ficatului, măduvei osoase, SNC, musculaturii etc.;

— din punct de vedere teleologic, reprezintă un mecanism de adaptare la acțiunea factorilor perturbatori ai rețelei imune (Weinbaum, 1982).

Urmarea activării metabolismului organismului, prin creșterea temperaturii sale interne în cadrul reacției febrile, este extrem de complexă. Toate sistemele și organele participă, mai direct sau mai indirect, la realizarea unui status care să permită îndepărtarea agentului infecțios:

— sistemul endocrin, prin elaborarea unor hormoni de stress: GH, PRL, ACTH, cortizol, catecolamine, glucagon, care permit orientarea metabolismului celular pe căi catabolice;

— ficatul, care își activează sintezele proteice, în special pe cele în fază acută în cadrul reacției sistemice postagresive.

Mecanismul intim, direct, prin care creșterea temperaturii favorizează apărarea organismului este reprezentat de activarea PMN optimă la 38—40°C (Tayek, 1984), de capacitatea acestora de a elimina la o temperatură între 37—39°C lactoferină (vezi tabelul 20.III). Această proteină sechestrează Fe** (în febră se observă hiposideremie); urmarea este alte-

* Vezi *Tratat de fiziopatologie*, vol. I, cap. *Integrare endocrină*.

** Vezi și comentariile de la p. 152 despre transferină. Chelatorii de Fe (desferal^{R}) se prezintă ca importanți blocanți atît ai reacției febrile, cît și, mai ales, ai eliberării PMN a RLDO (vezi și pag. 199) (Bowern, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

rarea proliferărilor, în special a agenților infecțioși (Nathan, 1980), dar și a unor celule ale SI (mecanism de feedback?).

În concluzie, reacția febrilă este o componentă a răspunsului activ al organismului față de agresiunea unor agenți patogeni. Ea reprezintă un factor util în lupta antimicrobiană și poate fi influențată de factori endogeni și exogeni; dintre aceștia citățm doi:

— Reacția febrilă este influențată de *vîrstă*. La nou-născuți este un simptom rar, chiar în infecții grave. Sensibilitatea redusă la pirogeni poate fi interpretată ca fiind datorată nivelului crescut de vasopresină centrală, care are efect antipiretic (Eagan, 1980; Kasting, 1981), sau faptului că receptorii PGE din creier sînt mai puțin sau insuficient maturi. S-a semnalat, de asemenea, faptul că febra apare mai greu la vîrste mai înaintate; s-au constatat variații febrile mai mici la animalele bătrîne decît la cele adulte tinere, fapt explicat prin creșterea nivelului de taurină la nivel central (Ferguson, 1981).

— *Gradul de nutriție* are, de asemenea, importanță. La animalele înfometate (24 de ore), administrarea pirogenilor nu a provocat febră, ci, dimpotrivă, o scădere a temperaturii corpului. Acest fapt s-ar datora modificării reglării autonome, ca o consecință a foamei, nu prin lipsa de substanțe. Carența cronică de proteine reduce formarea de pirogeni endogeni prin lipsa aminoacizilor precursori necesari sintezei (Hoffman-Goetz, 1982).

Rezultă că reacția febrilă are un rol pozitiv în cadrul proceselor de protecție a organismului bolnav. Ea reflectă destul de fidel reactivitatea organismului, fiind un indicator important al capacității de luptă împotriva bolii.

III. REACȚIA GENERALĂ A ORGANISMULUI ÎN RELAȚIA MACROORGANISM—MICROORGANISM. FACTORII DE RISC PENTRU INFECȚII

Nu toți indivizii aceleiași specii se comportă la fel în fața acțiunii aceluiași agent infecțios. Există variații însemnate care se grupează însă în jurul unei medii. Aceasta reprezintă receptivitatea medie a indivizilor care compun specia respectivă.

Astfel, din 100 de iepuri injectați intradermic cu 100 bacili ai antraxului (tulpini de virulență plină) mor cel puțin 70—80. Deci, 20—30% prezintă o receptivitate mai scăzută decît receptivitatea medie, care este de 70—80%. În cadrul speciei respective există însă și indivizi cu o receptivitate mai mare decît media speciei. Astfel, dacă se inoculează 100 de iepuri cu 50 de bacili, boala infecțioasă apare la 10—15%.

Înseamnă că în cadrul speciei există indivizi care au o receptivitate mai mare decît media speciei. Există, de asemenea, și indivizi care au o receptivitate mult mai scăzută decît media. Raportat la exemplul luat, în ultima grupă intră 1% din iepurii care rezistă la 1 000 și chiar la 10 000 de bacili.

Aceste variații de receptivitate în jurul valorilor medii sînt datorite unor așa-numiți factori predispozanți (factori de risc). Se descriu factori de risc endogeni (legați de structura fiecărui organism) și exogeni. În general, factorii predispozanți sînt nespecifici, în sensul că acțiunea lor favori-

zează sau împiedică apariția nu a unei anumite boli infecțioase, ci a tuturor infecțiilor. Toți acești factori sînt legați de starea fiziologică a organismului.

1. FACTORII DE RISC ENDOGENI

Între aceștia se citează : vîrsta înaintată și foarte mică, sexul, diferite stări patologice anterioare, starea funcțională proastă a sistemului neuroendocrin și rasa (Saragea, 1982 b ; Tayek, 1984 ; Rayfield, 1984 ; Finkelstein, 1985 ; tabelul 25.VIII, fig. 25.11). Rezistența la infecții diferă nu numai de la specie la specie, ci de la individ la individ în cadrul aceleiași specii.

Tabelul 25 VIII

Factorii de risc pentru infecții (modificat după Neu, 1984)

Factori legați de vîrstă :	nou-născuți, vîrstnici
Boli cronice :	diabet zaharat, ciroză, nefroză, boală pulmonară cronică, uremie, tulburări neurologice
Spitalizare :	afecțiuni intraspitalicești la nivelul tractului urinar, pielii, plămînului
Stil de viață :	alcoolici, folosire frecventă de droguri, bărbați homosexuali, prostituate
Status imunocompromis :	neoplazii, chemoterapie, transplante de organ
Traumatisme :	arsuri, injurie abdominală
Factorii congenitali :	boli cu imunodeficit, malformații cardiace

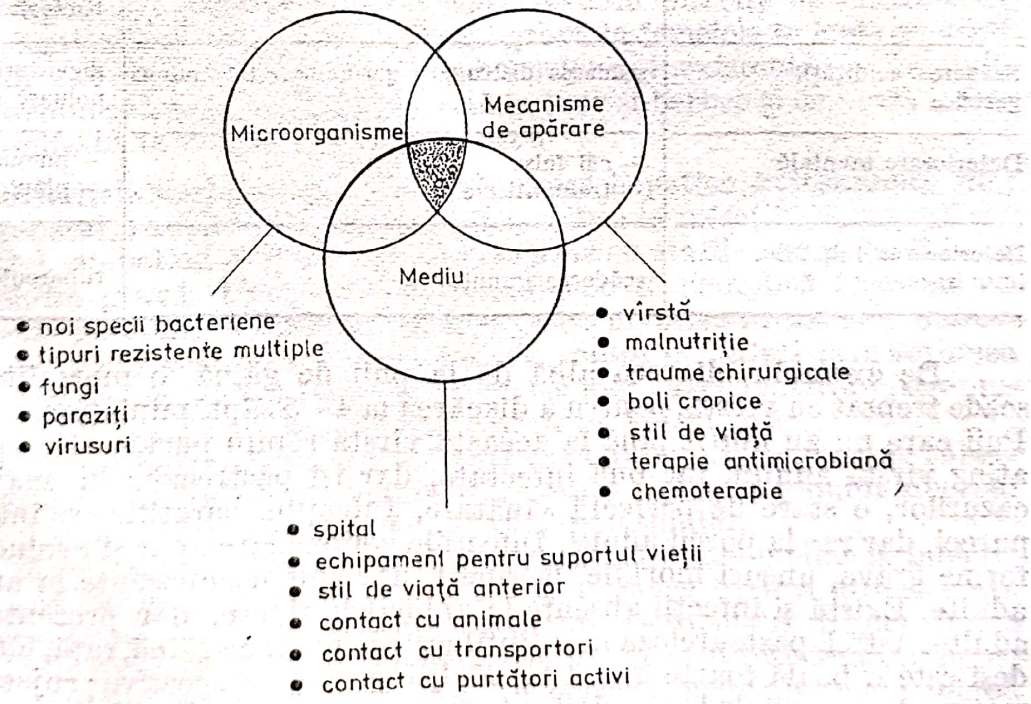


Fig. 25.11. — Factori de risc pentru infecții (modificat după Neu, 1984). Regiunea hașurată reprezintă categoria de pacienți la care există un risc crescut de infecție (*high risk*) și în care capacitățile de apărare ale gazdei sînt depășite.

a) **Vîrsta** (gradul de dezvoltare ontogenică). Rezistența la infecții crește, de obicei, din copilărie pînă la vîrsta adultă, pentru a diminua spre bătrînețe. Această evoluție este explicată, între altele, și de faptul că la naștere mecanismele imunologice sînt foarte slab dezvoltate; se dezvoltă odată cu vîrsta, devin foarte complexe în cursul pubertății, pentru a se perfecționa în cursul maturității sexuale (cînd rezistența la infecții crește) și a se epuiza la bătrînețe (tabelul 25.IX).

Tabelul 25.IX

Factori precipitanți implicați în scăderea rezistenței la infecții la subiectul vîrstnic (modificat după Finkelstein, 1985)

Cauzele	Efectele	Infecția
Deshidratare	— alterarea barierei cutanate	— celulită
	— creșterea viscozității secrețiilor bronșice și scăderea eliminărilor acestora	— pneumopatii
	— scăderea diurezei	— infecții urinare
	— constipație	— diverticuloză
Rigiditate toracică	scăderea tusei și a complianței pulmonare	pneumopatii
Încetinirea circulației periferice	subțierea pielii	celulită
Valvulopatii	scăderea debitului cardiac	endocardite bacteriene
Scăderea acidității gastrice	scăderea distrugerii germenilor în stomac	dizenterie poluare microbiană
Deteriorare mentală	— căi false	— pneumopatii
	— traumatisme	— plăgi infectate
Deteriorarea funcțiilor imunitare	scăderea imunității	tuberculoză

De exemplu, diareea albă dă la puii de găină o mortalitate care scade treptat cu vîrsta, pentru a dispărea la 4—5 săptămîni după eclo ziune. Puii care nu au murit pînă la această vîrstă rămîn purtători de germeni, ating vîrsta adultă, fac ouă infectate, dar își păstrează, în majoritatea cazurilor, o stare de perfectă sănătate. Infecțiile paratifice se întîlnesc la purcei, dar rar la porcii adulți. Infecțiile colibacilare apar și evoluează sub forme grave, uneori mortale, la tineri, dar sînt necunoscute la animalele adulte. Există și infecții absente la animalele tinere, dar prezente la cele adulte. Astfel, pasteureloza nu se întîlnește la puiul de găină, rață, curcă etc., deși este o boală foarte gravă la adulții speciilor respective; rujetul apare mai rar la purceii de lapte, deși este frecvent la porcii adulți.

Mecanismele imunologice sînt afectate cu vîrsta (Finkelstein, 1985; Moulinas, 1985). Rețeaua imună prezintă numeroase dezechilibre, materializate prin apariția peste limitele fiziologice de liganzi imuni, mulți cu funcții

efectoare litice (Talal, 1978, 1983). Numeroase alte condiții, în special alte stări patologice asociate (tabelul 25.X) scad apărarea antiinfecțioasă la vîrstnici.

Tabelul 25.X

Factori ce complică frecvent apărarea contra infecțiilor la subiecții vîrstnici (modificat după Finkelstein, 1985)

Malnutriție
Diabet zaharat
Insuficiență circulatorie
Imobilitate
Retenție urinară
Necesitate de sondaje urinare
Colonizare cu germeni Gram-negativi
Incapacitate de a răspunde corect la un interogatoriu
Scăderea răspunsului febril la infecții
Creșterea frecvenței și a duratei de spitalizare, ca și a riscului legat de manevrele instrumentale
Infecții nedepistate de alți medici
Dantură proastă
Insuficiență cardiacă
Insuficiență renală cronică
Ulcere de decubit de gambă
Obstrucție de căi urinare
Incontinență urinară
Tumori

b) **Sexul** favorizează o incidență diferită a bolilor infecțioase. Astfel, pneumonia, meningita epidemică (Scheld, 1984) etc. sînt mai frecvente la bărbați, iar scarlatina, febra tifoidă etc. sînt mai frecvente la femei.

În raport cu constelația endocrină sexuală diferită se citează, de exemplu: agalactia contagioasă, mult mai gravă la femelele în lactație decît la masculi sau la animalele sterile; bruceloza, inexistentă la masculii castrați, evoluează ca o boală inaparentă la taur și berbec și ca boală infecțioasă manifestă la femelele aceleiași specii.

c) **Diferitele stări patologice** (diabet, ciroză hepatică, avitaminoze etc.) scad, în general, rezistența specifică și nespecifică la infecții.

Astfel, diabeticii se infectează foarte ușor cu stafilococi și fac infecții cu o evoluție gravă. Unele infecții microbiene se complică frecvent cu altele: pesta porcină, ca infecție primară, poate favoriza invazia cu *Salmonella superstifer*, *Pasteurella animalium* etc., cîinii debilitați prin acțiunea virusului jigodiei fac infecții secundare cu cei mai variați microbi (streptococi, pasteurelle etc.), care în condiții naturale nu-i afectează.

La om, somnul medicamentos favorizează diseminarea infecției tuberculoase. Din contra, rezistența la infecții crește în timpul somnului hibernal cînd sînt inhibate toate funcțiile vitale ale organismului.

După suprarenalectomie, rezistența naturală a șobolanilor la infecția tuberculoasă scade, iar sensibilitatea lor la acțiunea toxinei difterice sau tifice crește brusc. De asemenea, hipofizectomia la șobolani, tiroidectomia la cîini și insuficiența pancreasului endocrin la om scad rezistența organismului la acțiunea agenților infecțioși. În general, acești hormoni inhibă procesul inflamator, scăzînd permeabilitatea vaselor mici, activitatea celulelor macrofage și anticorpogeneza. Dacă la bolnavii cu infecții acute se administrează ACTH sau cortizon, temperatura și intensitatea simpto-

melor scad, însă microbii nu sînt interesați, iar efectul endotoxinelor se accentuează ; microbii pot disemina, producînd focare secundare fără simptome evidente.

Medicina ultimilor ani s-a îmbogățit cu o serie de mijloace și metode terapeutice care au generat o categorie aparte de bolnavi. Ne referim la mijloace ca : transplantul de organ, dializa, cateterismele, chimioterapia, antibioterapia etc., indispensabile pentru recuperarea bolnavilor și prelungirea duratei de viață. Aplicarea lor a condus la apariția de pacienți : imunosupresați, politraumatizați, cu deficite severe de oxigenare, cu afecțiuni psihocomportamentale invalidante etc. La aceste grupe de pacienți s-a constatat (Cohen, 1983) că :

Aproximativ 75% din infecții sînt *bacteriene ;* pacienții cu granulocitopenie (<500 /μl) prezintă bacteriemii cu bacterii Gram-negative (*Escherichia coli, Klebsiella*) ; la cei fără granulocitopenie se întîlnesc infecții cu *Pseudomonas aeruginosa* ; *Streptococcus faecalis* este un patogen obișnuit la pacienți cu transplant renal, dar rar la cei cu leucemii ; septicemiile perianale și de ,,cateter'' sînt frecvente la pacienții cu leucemii ; bolnavii cu hemodializă și plasmafereză prezintă infecții frecvente de căi respiratorii și urinare.

Virusurile și fungii contribuie, fiecare, cu aproximativ 10% la infecțiile acestor pacienți ; deși nu există un tropism special, s-a constatat, totuși, că infecția varicello-zosteriană este constantă în boala Hodgkin. Numai aproximativ 5% din infecțiile acestor pacienți se datorează unor *germeni patogeni oportunistici* ,,exotici'' de tipul *Toxoplasma gondi, Pneumocistis carini, Nocardia.*

d) **Rasa** reprezintă, de asemenea, un factor important de receptivitate sau de rezistență la infecții. În general, rasele de animale de mare productivitate (selecționate) sînt mai receptive la infecții decît cele primitive.

La om, se pare că rasa neagră este mai sensibilă la unele infecții (decît cea albă). De exemplu, primii fac mai frecvent meningite bacteriene (Scheld, 1984).

e) Există și stări de **receptivitate legată de un anumit organ sau țesut** supus unui efort particular (principiul lui Tonutti). Exemple experimentale : glanda mamară a vacilor sau a caprelor de mare productivitate este foarte frecvent afectată de infecții (mamite) ; infecțiile pasteurelice, salmonelice etc. au o evoluție mult mai gravă la găinile ouătoare decît la cele care fac un număr redus de ouă.

În clinică, aspectul este asemănător : orhita urliană este gravă în perioada adolescenței și lipsită de urmări în copilărie. Conform principiului lui Tonutti, este necesar ca organul afectat să fie pus în repaus. Exemplu : în tiroidită se administrează hormon tiroidian, pentru feedback-ul TSH ; în suprarenalite se administrează glucocorticoizi pentru feedback-ul ACTH ; în inflamațiile traumatice ale articulațiilor, acestea se imobilizează cu aparat ghipsat, iar în infecțiile sistemice, pulmonare, hepatice etc. repausul la pat este obligatoriu.

Scanned with OKEN Scanner

2. FACTORII DE RISC EXOGENI

Alimentația (neadecvată), clima, condițiile igienice și socio-culturale precare reprezintă factori de risc pentru infecții, la care pot fi adăugați (Neu, 1984): factorul infecției intraspitalicești, instrumentar inadecvat pentru tratamentul unor situații grave, contactul cu animale sau transportori de infecții (fig. 25.11).

a) **Alimentația nerațională,** deficitară sau excesivă, pot fi în egală măsură cauze ale scăderii rezistenței organismului la infecții.

Astfel, hipovitaminoza A diminuează funcția de apărare antiinfecțioasă a barierelor naturale; hipovitaminoza complexului B scade rezistența organismului la acțiunea multor agenți infecțioși; aportul insuficient de vitamina C este urmat de creșterea receptivității la pneumonie și enterocolită. Din contra, dacă în rația alimentară se adaugă vitamina C sau D, rezistența cobailor la infecția tuberculoasă crește. Este interesant de semnalat că, în unele avitaminoze, rezistența organismului la infecțiile virotice crește. În cazurile date se realizează o anumită „imunitate prin carență"; pe fondul carenței vitaminice, virusurile sînt lipsite de anumite substanțe indispensabile înmulțirii lor. Așa se întîmplă, de exemplu, în avitaminoza D, cînd herpesul și poliomielita la șoareci evoluează benign.

În general, un regim alimentar bogat în calciu, proteine și vitamine crește rezistența la infecții. Un astfel de regim determină, de exemplu, la șoareci, o rezistență crescută față de acțiunea bacilului tuberculozei inoculat intravenos.

Din contră, lipsa proteinelor în alimentație (Hoffman-Goetz, 1982), mai ales în malnutriția acută (Tayek, 1984) scade rezistența organismului la infecții. Una din explicații rezidă în faptul că deficitul de proteină diminuează funcția anticorpogenetică și fagocitară, scade nivelul transferinei (vezi p. 152) și al interleukinei-1 (vezi p. 138) etc.

Schimbarea bruscă a regimului alimentar constituie, de asemenea, un factor predispozant la infecții. Astfel, îndată după înțărcare copiii devin sensibili la infecțiile bacteriene (laptele matern este bogat în vitamine, albumine, zaharuri, săruri minerale etc.). În general, înțărcarea este urmată de un dezechilibru favorabil instalării infecțiilor cu germeni patogeni pentru mamifere cu o rezistență normală.

În sfîrșit, alimentația excesivă poate predispune organismul la infecții sau le poate agrava pe cele existente. Astfel, epizootii grave de rujet pot apărea printre porcii puși la îngrășare; la animalele prea grase apare degenerescența miocardului, ca urmare a infecției cu virus aftos.

De altfel, la om, creșterea colesterolemiei, mai ales sub forma LDL-colesterolului este asociată cu scăderea capacității de apărare (Curtiss, 1981 a,b) (vezi și p. 328).

b) **Clima și variațiile factorilor meteorologici** pot înlesni apariția bolilor infecțioase.

Astfel, frigul favorizează bolile infecțioase ai căror agenți cauzali au drept habitat obișnuit căile respiratorii superioare. La om, acțiunea, locală sau generală, a frigului produce o anemie temporară a mucoasei căi-

Tabelul 25.XI

Influențe ale antibioticelor asupra răspunsului imun și rezistenței la infecții (modificat după Hauser, 1982)

Chemotaxie	Transformare limfocitară	Hipersensibilitate întîrziată	Producție de anticorpi	Fagocitoză	Activitate microbicidă fagocitară	Metabolism oxidativ PMN	Supraviețuirea grefei
Gentamicină	Trimetoprim	Rifampicină	Cloramfenicol	Tetraciclină	Sulfonamide	Cloramfenicol	Rifampicină
Tobramicină	Sulfametoxazol	Amfotericină	Cotrimoxazol	Doxicilină	Amikacină	Trimetoprim	Trimetoprim
Amikacină	Cotrimoxazol	Metronidazol	Rifampicină	Amfotericină B	Gentamicină	Sulfametoxazol	
Tetraciclină	Amfotericină B	Doxicilină	Doxicilină		Tobramicină	Cotrimoxazol	
Doxicilină	Tetraciclină	Tetraciclină				Amfotericină B	
Limeciclină	Doxicilină						
Rifampicină	Minociclină						
Amfotericină	Limeciclină						
	Cefalosporine						
	Clindamicină						
	Nitrofurantoin						

lor respiratorii superioare și consecutiv scăderea funcției sale de barieră, cu activarea bacteriilor din rinofaringe și apariția inflamației catarale corespunzătoare. De asemenea, infecțiile streptococice și pneumococice apar la om, ca și cele pasteurelice la păsări, ca o consecință directă și frecventă a răcelii. S-a demonstrat că găinile rezistente la acțiunea bacteridei cărbunoase devin receptive la această boală dacă sînt ținute cu picioarele în apă rece. Organismul caută să lupte la scăderea temperaturii mediului ambiant prin mijloace adecvate (creșterea temperaturii corpului în cadrul reacției febrile).

Variațiile factorilor climatici ar putea explica, de exemplu, răspîndirea redusă a inflamațiilor căilor respiratorii superioare la oameni care locuiesc la tropice, precum și incidența crescută a diareilor de vară ale sugarului. Acestea din urmă s-ar putea explica, cel puțin parțial, prin influența căldurii care diminuează funcția de barieră a intestinului și crește activitatea microflorei intestinale; explicația pare a fi confirmată de experiențele făcute pe cobai și iepuri supraîncălziți, la care apar enterite mortale.

În general, rezistența animalelor scade iarna și crește vara. Aceste diferențe sînt condiționate și de alimentație, temperatură, umiditate etc. Un loc aparte îl ocupă luminozitatea din cursul verii, care favorizează transformarea ergosterinei organice în vitamina D_3. Umiditatea reprezintă un important factor în difuziunea infecțiilor. Astfel, pasteureloza la porci apare, de regulă, în grajdurile umede și reci, la animale hrănite nerațional; la bovine, aceeași boală este mai frecventă în verile umede decît în cele uscate.

c) **Condițiile igienice și socioculturale** (tabelul 25.X) joacă un rol important ca factori predispozanți în declanșarea procesului infecțios. Modul de viață suprasolicitant, care conduce la o stare de oboseală permanentă, crește receptivitatea organismului față de germenii patogeni. De exemplu, șobolanul alb normal, foarte rezistent față de bacilul cărbunos, devine receptiv după un efort muscular îndelungat; morva și tuberculoza evoluează mai rapid la caii epuizați.

La acestea pot fi adăugate: viața dezordonată, alcoolismul, abuzul de droguri și antibiotice (Hauser, 1982) (tabelul 25. XI), homosexualismul, prostituția și altele (Neu, 1984), precum și viața aglomerată, stresantă, viața de recruți tineri* (Scheld, 1984, fig. 25.11).

---

* Toți acești factori au fost considerați ca factori de risc pentru unele boli infecțioase și în special pentru infecțiile oportunistice, mult răspîndite în ultimul timp. Pot fi citate: infecțiile severe din cadrul AIDS (*acquired immunodeficiency syndrom*, sindromul de imunodeficiență dobîndită), și mai ales cele ale meningelui (meningite bacteriene) (Scheld, 1984; Fauci, 1984; Seligman, 1984).

CAPITOLUL 26

Forme ale relațiilor macroorganism—microorganism

„Omul, considerat din punct de vedere biologic . . . , este cel mai formidabil animal de pradă și, într-adevăr, singurul care în mod sistematic *se înfruptă din propria specie.*"

William James

I. FORME ALE BOLII INFECȚIOASE

A. Formele generale de manifestare a infecției

Mecanismele de apărare pot fi temporar sau definitiv depășite în cadrul procesului infecțios. Odată produsă, infecția poate evolua înspre una din situațiile următoare:

— purtători sănătoși de germeni;
— infecție inaparentă sau asimptomatică;
— infecție latentă sau ocultă;
— boală infecțioasă.

a. **Purtător sănătos de germeni.** Uneori, agentul infecțios se cantonează la nivelul porții de intrare (de exemplu, bacilul difteric pe amigdale, conjunctive, mucoasa vaginală); alteori, pătrunde în organele și cavitățile gazdei situate la distanță (de exemplu, vezicula biliară), unde găsește condiții favorabile pentru fixare și înmulțire (de exemplu, b. tific). Dacă în aceste condiții nu apar reacții generale sau semne manifeste de boală, individul devine un purtător sănătos de germeni patogeni.

Deși considerat sănătos, purtătorul prezintă anumite modificări patologice la nivelul locului de fixare și înmulțire a agentului patogen. Este posibil ca modificările apărute să fie tocmai efectul unui echilibru între idiotipurile „puse în mișcare" de „imaginea externă", antigenică. Aceste modificări par a fi legate de reacțiile inflamatoare, poate și acestea ca mecanism complex de apărare față de infecții. Astfel, la purtătorii de bacili difterici apar modificări patologice în cavitatea nazală sau în faringe (rinite și faringite), la purtătorii de bacili tifici apar modificări patologice în vezica biliară (colecistite) etc.

În legătură cu aceste modificări, trebuie precizat că, uneori, prezența microorganismelor patogene nu este cauza, ci consecința alterărilor: pe mucoasele inflamate microbii găsesc condiții mai favorabile de dezvoltare decît pe cele normale. De asemenea, uneori, purtătorii sănătoși prezintă și anumite modificări generale cu caracter reactiv. De exemplu, la purtătorii de bacili difterici toxigeni apar adesea în sînge cantități titrabile de antitoxină difterică, care realizează o imunitate relativă.

b. **Infecția inaparentă, asimptomatică.** Germenii microbieni pătrunși în organism pot provoca o infecție acută, neînsoțită de reacții decelabile clinic; după terminarea ciclului evolutiv al agentului infecțios în organismul infectat, reacțiile de imunitate, materializate prin prezența aglutini-

nelor, precipitinelor, antitoxinelor specifice etc. sînt pozitive. Acest tip de infecție a fost numit de unii autori inaparentă, iar de alții, asimptomatică.

Infecția asimptomatică a fost observată și experimental. De exemplu, se injectează la cobai sînge recoltat de la bolnavi de tifos exantematic. Din lotul de cobai inoculat, unele animale nu au manifestări clinice vizibile de boală, dar prezintă modificări anatomopatologice în creier; creierul acestor animale (care au făcut o boală inaparentă sau asimptomatică), inoculat la alți cobai, poate provoca însă o boală caracteristică. Uneori, infecția asimptomatică poate fi mortală. Așa se întîmplă, de exemplu, după inocularea intranazală la iepuri a unei culturi de pneumococi foarte virulentă, care, paralizînd mecanismele de apărare, provoacă moartea animalelor, fără prealabila apariție a manifestărilor caracteristice ale bolii. Acest tip de infecție inaparentă este numită și torpidă.

c. **Infecția latentă, ocultă.** Există împrejurări în care microbul pătrunde în organism, dar rămîne în stare latentă în organele sau cavitățile corpului, provocînd, uneori, reacții locale, iar alteori, chiar în lipsa reacțiilor locale, reacții generale sau o infecție asimptomatică. Este vorba de o infecție latentă sau ocultă, care se poate tranforma într-o boală infecțioasă numai sub influența unor factori deosebiți.

De exemplu, agentul patogen al tetanosului, după ce a pătruns în țesuturi, poate rămîne la acest nivel, fără a provoca nici un fel de reacție din partea organismului. După ani de zile, un traumatism, stimulînd multiplicarea microbilor, provoacă apariția manifestărilor caracteristice ale tetanosului. La om, tuberculoza poate fi citată ca exemplu de infecție latentă. Un focar ocult de tuberculoză persistă, uneori, ani de zile, provocînd doar reacția țesuturilor înconjurătoare, reacție inflamatorie granulomatoasă și de calcifiere. La un moment dat, sub influența unei rujeole intercutanate, apare o tuberculoză generalizată. În general, infecția latentă este o infecție cronică care alternează cu puseuri acute. Ea trebuie diferențiată de infecția asimptomatică, care evoluează acut și lasă în urma ei o „imunitate relativă".

d. **Boală infecțioasă.** Cel mai caracteristic însă, microbii pătrund în organism, se fixează și, în urma înmulțirii și a activității lor biologice, exercită influențe nocive asupra organismului, care reacționează printr-un ansamblu de fenomene ce realizează un sindrom specific, caracteristic pentru o anumită boală infecțioasă. Înseamnă că între infecție și boala infecțioasă nu se poate pune semnul egalității: microorganismul infectat declanșează o serie de reacții intra- și postinfecțioase, care constituie procesul infecțios. În raport cu caracterul acestei reacții, agentul infecțios poate fi înlăturat, poate fi făcut inofensiv sau poate deveni nociv pentru gazdă. Atunci cînd nu a fost înlăturat, agentul patogen, în raport cu calitățile sale și cu proprietățile reactive ale organismului infectat, poate produce o infecție asimptomatică, o infecție latentă sau o boală infecțioasă. Boala infecțioasă reprezintă numai o anumită formă extremă de evoluție a infecției, concretizată printr-o asociație variată de manifestări clinice.

Indiferent de etiologia sa, boala infecțioasă are următoarele trăsături caracteristice:

— este produsă de organisme vii sau de produse ale unor organisme vii (toxine);

— poate realiza o imunitate specifică de durată variabilă;

— organismul bolnav poate deveni sursa de îmbolnăvire a persoanelor sănătoase;

— este specifică, în sensul că aceeași boală este produsă totdeauna de același agent cauzal, deși ca formă clinică se poate prezenta sub aspecte variate (un microb specific, de exemplu, bacilul paratific B, poate produce, pe lîngă tabloul clinic al unei febre paratifoide, și o gastroenterită însoțită de o reacție pozitivă de aglutinare; bacilul Gartner, agent specific al unei toxiinfecții alimentare, poate produce o boală care se aseamănă din punct de vedere clinic cu febra tifoidă);

— are o evoluție ciclică.

B. Etapele de evoluție a bolii infecțioase

Evoluția clinică a unei boli se traduce prin instalarea succesivă a următoarelor perioade:

Perioada de incubație sau latentă se situează între momentul pătrunderii agentului infecțios și cel al apariției manifestărilor vizibile de boală. Durata ei este variabilă pentru diferite boli, dar este caracteristică pentru fiecare boală în parte. În timpul perioadei de incubație, agentul infecțios ajunge la nivelul unui anumit țesut „sensibil" (principiul lui Tonutti). Aici, găsind condiții favorabile de dezvoltare, se înmulțește și eliberează substanțe nocive specifice. Paralel, organismul infectat reacționează prin mobilizarea mecanismelor adaptative-reactive.

Pătrunderea germenilor în organism este urmată de o perioadă de adaptare a lor la mediul reprezentat de țesutul în care au pătruns. Această perioadă, denumită și criptobiotică, coincide cu perioada de incubație; după trecerea ei, germenii încep să se multiplice și consecutiv apar primele semne caracteristice fazei următoare.

Cercetările experimentale au arătat că germenii patogeni *(Salmonella typhymurium)* administrați în cantități masive și pe diferite căi dispar în primele zile după administrare (nu pot fi găsiți nici în ganglionii limfatici tributari porții de intrare). Culturile din acești ganglioni se pozitivează abia după a cincea zi de la administrare, după care numărul germenilor crește treptat la acest nivel. Din a cincea zi apar în sînge și organe.

Perioada prodromală urmează celei de incubație și durează pînă la apariția primelor semne, nu totdeauna specifice, ale bolii (astenie, cefalee, reacție febrilă etc.). Uneori, această perioadă este discretă sau absentă (de ex., în leptospiroza icterohemoragică, febra recurentă), alteori durează 1—2 zile.

Perioada de stare se caracterizează prin apariția manifestărilor clinice comune tuturor bolilor infecțioase și a celor specifice bolii respective. Dintre manifestările bolilor infecțioase amintim: reacția febrilă, reacția inflamatorie, erupțiile cutanate și pe mucoase etc. Reacția febrilă (vezi p. 409) este comună tuturor bolilor infecțioase; tipul ei este caracteristic pentru fiecare boală infecțioasă (continuă în febra tifoidă, recurentă în febra recurentă, remitentă în infecțiile piogene etc.).

Perioada de convalescență durează din momentul dispariției semnelor clinice ale bolii pînă în momentul recîștigării integrității anatomofuncționale, care coincide cu vindecarea. Aceasta din urmă poate fi sau nu însoțită de dispariția totală a germenilor patogeni. Dacă germenii nu dispar, or-

Scanned with OKEN Scanner

ganismul rămîne purtător și adesea eliminator de germeni. Așa se întîmplă, de exemplu, în febra tifoidă umană : *Salmonella typhymurium* poate rămîne, după vindecare, localizată în vezica biliară, de unde se elimină prin materiile fecale. Unii bolnavi continuă să răspîndească infecția timp de cîteva săptămîni după sfîrșitul bolii infecțioase (scarlatină, difterie, toate infecțiile intestinale) ; alții o pot răspîndi timp de mai mulți ani, constituind purtătorii cronici de germeni (febra tifoidă, paratifoidă etc.).

C. Formele de infecție în funcție de raportul macroorganism — microorganism

Între schizomicetele patogene și organismul-gazdă există raporturi de parazitism facultativ sau ocazional și obligatoriu. În acest sens, între macroorganism și microorganismele obligatoriu patogene pot exista relații diferite pe plan fenotipic spre deosebire de cele dintre macroorganisme și microorganismele ocazionale, facultativ patogene. Unitatea de răspuns (reactivitatea) a microorganismelor este aceeași față de fiecare dintre cele două tipuri de relații : macroorganismul reacționează prin rețeaua sa imună.

Agenții infecțioși sînt nenumărați. Capacitatea lor de a provoca procese infecțioase este însă variabilă. Astfel :

— microorganismele care sînt incapabile să depășească sistemele de apărare ale organismului-gazdă se comportă ca nepatogene ;

— unele reușesc să depășească numai ocazional aceste mijloace, însumîndu-se în economia macroorganismului ; ele se comportă ca patogene ocazionale sau condiționate ;

— altele învîng temporar barierele opuse agresivității lor de către organismul-gazdă ; acestea constituie importantul grup al bacteriilor patogene.

Considerată în ansamblu, boala infecțioasă poate exprima :

— potențialul de agresivitate al unui agent infecțios care acționează asupra macroorganismului din afara lui ;

— poate fi rezultatul unui dezechilibru endogen la nivelul microbiocenozelor conținute în macroorganismul-gazdă.

În concluzie, pot exista două tipuri de boli infecțioase (Saragea, 1982b).

1. BOALA INFECȚIOASĂ DETERMINATĂ DE MICROORGANISME PATOGENE OBLIGATORII

În ultimă analiză, boala infecțioasă este expresia fie a unei competiții între organismul parazitat și agentul infecțios pentru un metabolit esențial (vitamine, factori de creștere, aminoacizi esențiali), fie a formării unui antimetabolit care interferează cu o verigă esențială a metabolismului celular al macroorganismului. În ambele împrejurări este tulburată economia generală a gazdei, care se traduce prin leziuni caracteristice, variate ca aspect, după natura agentului infectant și după capacitatea de reacție a organismului-gazdă.

Scanned with OKEN Scanner

Boala infecțioasă exogenă poate îmbrăca aspecte diferite, condiționate de natura agentului infecțios : bacterian, viral, fungic sau parazitar.

a. Boala infecțioasă bacteriană

Speciile bacteriene sînt multiple și cu un grad mai mare sau mai mic de periculozitate pentru macroorganisme, în funcție de o serie de caracteristici care, în ansamblu, constituie patogenitatea speciei sau a unui grup de specii microbiene.

PATOGENITATEA

Capacitatea reală sau potențială a unei bacterii de a determina, natural sau în condiții experimentale, un proces infecțios reprezintă patogenitatea și este atributul unei specii microbiene în raport cu o gazdă aflată într-o stare ce convențional este caracterizată ca „rezistentă" (Ionescu, 1984)*. Capacitatea bacteriilor patogene de a invada organismul atacat, de a se multiplica și coloniza pe seama lui și de a elabora materialul nociv structurilor acestuia traduce *virulența* cu care sînt dotate, strîns legată de tulpina germenului în cauză.

Patogenitatea unui anume agent infecțios este în funcție de unele proprietăți particulare ale acestuia determinate genetic, cum ar fi :

— capacitatea de a invada și de a se multiplica în țesuturile gazdei (virulența) ;

— capacitatea de a elabora proteine cu caracter enzimatic dotate cu proprietăți litice, distructive (lizine, cidine etc.), care au acțiune „locală" ; acestea fac parte din mijloacele bacteriei de a coloniza o gazdă și de a se multiplica ;

— capacitatea de a elabora materialul toxic activ la distanță (toxigeneză), care capătă corespondent clinic numai după ce multiplicarea bacteriană a atins nivelul minim necesar eliberării cantității de toxină ;

— capacitatea de a interfera cu metabolismul organismului-gazdă.

Între aceste proprietăți, care nu au între ele raporturi directe, cele mai importante pentru geneza și evoluția procesului infecțios trebuie socotite capacitatea de invazie și capacitatea de toxigeneză (Weinstein, 1985 a). De regulă, capacitatea de invazie bacteriană provoacă alterări caracteristice chiar de la nivelul „porții de intrare" a germenilor (fig.26.1), care joacă un rol însemnat.

În acest sens este bine cunoscut, de exemplu, faptul că gonococul determină un proces infecțios cînd este introdus pe cale uretrală sau conjunctivală, după cum bacilul tetanic se arată virulent pe cale cutanată, dar nu și pe cale digestivă. Materialul elaborat de unii germeni sub formă de toxine solubile difuzibile poate ajunge, prin intermediul sistemului limfatic și al torentului sanguin, pînă la mari distanțe, exercitînd efecte citotoxice. Astfel, patogenitatea unor bacterii, se datorește aproape exclusiv capacității de invazie, de pildă, *Salmonella typhymurium*, în timp

* Experimental, față de o aceeași specie de microorganism caracterizat printr-o anumită rezistență, o bacterie poate avea o patogenitate mai mare, inducînd un proces infecțios (de ex., *Shigella*), sau mai mică, în aceleași condiții neinducînd un proces infecțios (de ex., *E. coli*).

ce a altora, cum ar fi bacilul tetanic, se datorește aproape exclusiv toxigenezei. Există bacterii dotate atît cu capacitate de invazie, cît și cu capacitate de a elabora toxină (de exemplu, streptococii piogeni).

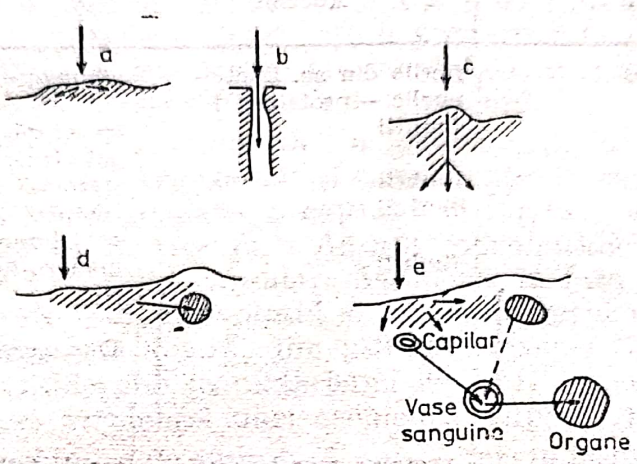


Fig. 26.1. — Poarta de intrare a infecțiilor. **a** = la suprafața pielii; **b** = canale naturale (lumen); **c** = în profunzime, din aproape în aproape; **d** = prin diseminare regională limfatică; **e** = prin diseminare în organe, prin intermediul circulației sanguine și limfatice.

Capacitatea de invazie sau virulența este legată de anumite raporturi care se stabilesc între parazit și gazdă. Aceste raporturi condiționează gradul de invadare, de adaptare și de multiplicare a bacteriei în țesutul infectat, care-i permite să inducă leziunile caracteristice și perturbările funcționale ale organismului în cauză.

De regulă, cea mai mare parte a populației bacteriene invadante este distrusă chiar la poarta de intrare. Dacă posedă o mare capacitate de invazie, bacteriile depășesc barierele opuse de gazdă, difuzînd în restul organismului, mai întîi pe cale limfatică, apoi pe cale sanguină. Această capacitate de invazie este condiționată de doi factori importanți:

— aderența la structuri ale macroorganismului; fenomenul se produce prin prezența pe suprafața bacteriei de structuri moleculare, numite *adezine*, care se leagă specific de anumiți receptori ai epiteliilor (tabelul 26.I). Adezinele sînt, la germenii Gram-pozitivi, fibrile, iar la cei Gram-negativi, fimbrii.

— capacitatea de pătrundere prin epitelii, dependentă de un anumit bagaj enzimatic, de interrelațiile gazdă—parazit la locul de pătrundere, de structura și arhitectura antigenică, de capacitatea membranei bazale de filtru selectiv etc.

Odată depășite barierele mecanice:

— unele specii de bacterii sînt ușor și rapid distruse, după prealabila lor fagocitare (de exemplu, *Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes* ș.a.); activitatea patogenă se exercită numai dacă bacteriile au posibilitatea și condițiile de a se multiplica ac-

Tabelul 26.1

Adezine bacteriene și receptori celulari (după Ionescu, 1984)

Bacterii	Adezine	Receptori
Streptococcus pyogenes	fibrile din ac. lipoteicholic — proteina M	albulmin-like
Neisseria gonorrheae	fimbrii	galactoză-N acetil-galactozamină-galactoză
Bordetella pertussis	fimbrii	sterol
E. coli (uropatogen)	fimbrii	complex galactoză-N—galactozamină-ceramidă
Vibrio cholerae	fimbrii	manozo-fucoză
Klebsiella, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*	fimbrii	D-manoză
Mycoplasma	proteină membranară	acid sialic
Escherichia coli (enteropatogen)	fimbrii	gangliozid GM_2

tiv în mediul extracelular (fig. 26.2), *(parazitism extracelular)*. Dacă nu sînt și toxigene, ele nu pot provoca boală (de exemplu, stafilococul citrin). Infecția astfel provocată are, de regulă, un caracter acut și o evoluție scurtă în timp (cum se intîmplă, de exemplu, în pneumonia pneumococică).

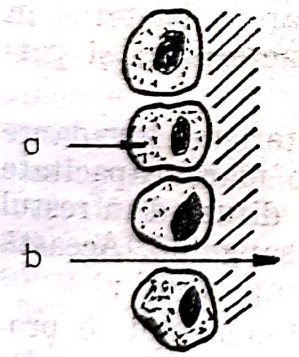


Fig. 26.2. — Tipuri de parazitism. **a** = intracelular, caracteristic virusurilor și anumitor microbi; **b** = extracelular, caracteristic majorității microbilor și organismelor pluricelulare.

— alte bacterii, deși ușor de ingerat, au o rezistență remarcabilă față de fagocitoză (*Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella abortus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* etc.); este cazul bacteriilor care, odată fagocitate, pot rezista vreme îndelungată în mediul intracelular (rezistă lizei). Procesul infecțios provocat îmbracă un caracter cronic, evoluînd timp îndelungat (cum se întîmplă, de pildă, în infecția tuberculoasă). Un asemenea proces infecțios este caracterizat printr-un *parazitism intracelular*, în care între parazit și celula-gazdă se stabilesc interacțiuni de ordin metabolic și enzimatic, a căror evoluție într-un sens sau altul condiționează soarta infecției.

La bacteriile care-și exercită puterea patogenă prin *proliferarea în mediul extracelular*, virulența este legată de anume componente de suprafață dotate cu proprietăți antifagocitare, care intră, de regulă, în constituția *capsulei bacteriene*. Ele constau mai ales din substanțe cu caracter de gel hidrofil, capabile să inhibe fagocitarea bacteriei de către fagocite. Compoziția lor chimică este variată: de pildă, în cazul capsulei pneumococului de tip III este vorba de un polimer al glucozei și acidului glucuronic, cu greutatea molecură mare; în cazul bacilului cărbunos, de un polipeptid al acidului d-glutamic. Unele bacterii, cum ar fi *B. megaterium*,

posedă o capsulă ce conține atît proteine, cît și polizaharizi. Cea mai demonstrativă ilustrare a rolului structurilor capsulare în conferirea virulenței este reprezentată de exemplul clasic al pneumococului *(Diploccocus pneumoniae)*. Dacă se compară comportarea unei tulpini capsulate de tip „S" *(smooth)* a acestui germen cu cea a unei tulpini necapsulate de tip „R" *(rough)* se constată că cea dintîi poate rezista (în absența anticorpilor) la fagocitare și este foarte virulentă (șoarece,) iar cea de-a doua este ușor fagocitabilă și practic lipsită de virulență.

Îndepărtarea pe cale enzimatică a gelului capsular are ca rezultat pierderea atît a puterii patogene, cît și a rezistenței la fagocitare. Neutralizarea capacității antifagocitare a capsulei și implicit pierderea puterii patogene se realizează *in vivo* prin Ac antipolizaharidici capsulari, care se combină specific cu gelul capsular. Astfel că, în faza exponențială de creștere, capsula este mult dezvoltată și virulența germenului exacerbată (lipsă de Ac); în faza staționară, dimensiunile capsulei sînt mai reduse și virulența scade considerabil (caracteristici de mare importanță cînd este vorba de aprecierea virulenței unei asemenea tulpini) (prezență de Ac).

Forțele fizicochimice de suprafață, care intervin la nivelul interferenței capsulă—fagocit, pentru a împiedica fagocitoza, sînt încă insuficient cunoscute. Deși se știe că membrana citoplasmatică a granulocitului este formată din lipoproteine, grupările chimice dispuse pe fața ei externă nu au putut fi încă identificate. Se pare că lipidele de suprafață conferă membranei un caracter hidrofob, care împiedică pseudopodele să vină în contact intim cu gelul capsular hidratat. Factorii care condiționează rezistența la fagocitoză a unei anumite specii bacteriene rămîn și ei, deocamdată, în mare parte necunoscuți. Ei au primit ca termen generic denumirea de *agresine* în care sînt cuprinse elementele capsulei și enzime.

Depășirea pentru un timp mai lung sau mai scurt a rezistenței organismului (virulența) se manifestă prin multiplicarea convenabilă a microorganismului în intimitatea țesutului infectat. Multiplicarea depinde, în cea mai mare măsură, de procesele metabolice specifice din țesutul infectat (principiul lui Tonutti), care comandă *organotropismul* bacteriei invadatoare.

Astfel, deși nazofaringele este populat atît de meningococ, cît și de pneumococ, numai ultimul poate coloniza căile respiratorii inferioare și provoca pneumonia. De asemenea, între cei doi germeni foarte înrudiți, unul poate infecta doar căile respiratorii superioare, în timp ce celălalt infectează electiv numai tractul genitourinar ș.a.m.d.

Chiar în cuprinsul aceluiași organ, puterea de invazie a unei bacterii poate varia considerabil. Așa, de exemplu, medulara renală la iepure este mult mai sensibilă la infectarea cu stafilococ și colibacil decît corticala. S-a demonstrat, foarte ingenios, pe embrionul de găină, că fenomenul este determinat, în mare măsură, de tipul celular al substratului. Astfel, dacă se infectează membrana corioalantoidiană a unui ou embrionat (15 zile) cu *Bordetella pertussis*, aceasta provoacă embrionului leziuni caracteristice, localizîndu-se la nivelul epiteliului ciliat al mucoasei bronhice. Dacă însă, se infectează în aceleași condiții membrana unui ou embrionat mai tînăr (12 zile), lipsit de epiteliu ciliat, procesul infecțios nu se mai produce.

Scanned with OKEN Scanner

Elaborarea de enzime specifice, extracelulare, de către numeroase bacterii virulente condiționează patogenitatea microorganismului; enzimele elaborate ar facilita, în mare măsură, capacitatea de invazie a germenilor.

Hialuronidaza, enzimă elaborată de numeroase bacterii Gram-pozitive, prin depolarizarea acidului hialuronic, din substanța fundamentală, ar favoriza și difuziunea prin țesutul conjunctiv a bacteriilor „virulente" care o secretă.

Coagulaza, elaborată mai ales de stafilococii patogeni, este o enzimă care coagulează plasma printr-o acțiune analogă cu cea a trombokinazei, reducînd capacitatea de interceptare a bacteriilor patogene de către factorii de apărare ai organismului, grație barierei de fibrină pe care o produce.

Fibrinolizina (streptokinaza, stafilokinaza), elaborată mai ales de streptococii betahemolitici și de unii stafilococi virulenți, determină liza cheagului de fibrină; ea ar exacerba virulența, favorizînd difuzia procesului infecțios în teritoriile adiacente. Este vorba de o kinază ce activează proplasminogenul din sînge.

Streptolizinele și streptokinaza elaborate de streptococi, ca și hemolizinele elaborate de stafilococi par să aibă un rol redus în difuziunea infecției.

O serie de alte enzime: proteinaze, amidaze, colagenaze, lecitinaze (fosfolipaza C) etc., elaborate de unele bacterii anaerobe (*Clostridium hystoliticum*, *C. perfringens*), alterînd vitalitatea țesuturilor pe care le parazitează, favorizează considerabil extensiunea procesului infecțios (de exemplu, cea a gangrenei gazoase).

Toxigeneza reprezintă un element esențial al patogenității unei bacterii, corespunzînd capacității acesteia de a elabora anume substanțe cu caracter toxic, denumite *toxine*. Unele din acestea se eliberează cu ușurință în mediul exterior, de unde și denumirea de *exotoxine*. Ele pot fi evidențiate ușor în filtratele sterile ale culturilor unor germeni Gram-pozitivi în care nu s-au produs procese apreciabile de autoliză bacteriană și numai ocazional în cele ale unor bacterii Gram-negative. Toate exotoxinele caracterizate pînă în prezent sînt, din punct de vedere chimic, de natură proteică. Alte toxine rămîn strîns legate de corpul bacterian (neputînd fi obținute decît după autoliza bacteriei sau ruperea peretelui bacterian prin diferite metode fizicochimice), de unde și denumirea de *endotoxine*. Ele sînt eliberate de numeroase specii de bacterii Gram-negative și sînt, în esență, constituite din complexe lipopolizaharidice aparținînd corpului bacterian. În general, activitatea și specificitatea acțiunii lor sînt diferite de cele ale exotoxinelor.

Denumirea clasică de exotoxine și endotoxine nu mai corespunde astăzi întrutotul realității, pentru că există exotoxine eliberate în mediu după moartea și dezintegrarea bacteriei și există endotoxine ce pot ajunge în mediu fără dezintegrarea microorganismului. Din acest punct de vedere, terminologia ar trebui să descrie natura chimică a toxinei: toxine proteice (în marea lor majoritate exotoxine) și lipopolizaharidice (în majoritatea lor endotoxine).

Scanned with OKEN Scanner

Exotoxinele sînt difuzibile și au o structură, în general, bine cunoscută. Unele au fost obținute în stare pură (de exemplu, cea a bacilului difteric, tetanic sau botulinic) și altele chiar în formă cristalizată (toxina tetanică și botulinică).

Difuzia în organism a unei exotoxine se poate face pe căi diferite: sanguină, limfatică sau nervoasă, iar acțiunea ei se poate exercita atît *in situ*, cît și la distanță. Fixarea pe substrat poate fi foarte rapidă (cîteva minute pentru toxina stafilococică) sau mai lentă (cîteva ore pentru cea botulinică, tetanică sau difterică); parte din toxina pătrunsă în organism se fixează celular, restul fiind distrus pe cale enzimatică sau eliminat prin emonctorii.

Molecula exotoxinelor, proteică, este formată, în general, din două tipuri de lanțuri: A, care asigură activitatea toxică specifică *(activity)*, și B, care asigură fixarea de receptorul celular *(binding)* (fig. 26.3).

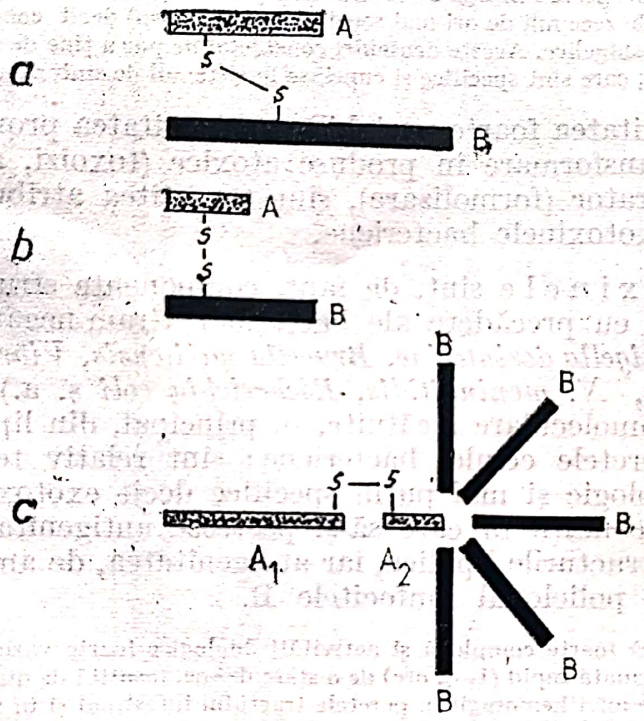


Fig. 26.3.— Structura schematică a unor toxine proteice.
a = toxina tetanică: lanțul A, ușor, 53 000 daltoni; lanțul B, 107 000 daltoni; **b** = toxina difterică: lanțul A, 24 000 daltoni; lanțul B, 38 000 daltoni (aceste lanțuri se formează după scindarea unui precursor de 62 000 daltoni); **c** = toxina holerică: lanțul A, 27 000 daltoni, este format din două subunități A_1 și A_2, 5 000 daltoni (A_1 este cea care conferă capacitatea toxică specifică); lanțul B este format din cinci subunități, fiecare cu 11 600 daltoni (lanțul B este legat necovalent de lanțul A). —S—S— = legături disulfidice.

În funcție de mecanismul de acțiune, toxinele proteice pot fi împărțite în:

— toxine cu acțiune membranară, la nivelul unor receptori celulari, cu interferare a mecanismelor de transport ionic (mai ales);

— toxine cu acțiune intracelulară, perturbatoare ale activității metabolice normale celulare; ele sînt rezistente la acțiunea litică a enzimelor lizozomale.

În funcție de *țesutul-țintă*, de *tropismul toxinei*, acestea pot fi grupate în neurotoxine, enterotoxine, toxine ce inhibă sinteza proteică și toxine cu acțiuni multiple (tabelul 26.II).

Activitatea lor toxică este foarte variabilă după specia bacteriană și chiar de la tulpină la tulpină. De pildă, toxina bacilului cărbunos este incomparabil mai slabă decît cea a bacilului botulinic. Această activitate se măsoară prin capacitatea de a omorî animalul sensibil, în anume concentrații și pe anume căi de inoculare.

Activitatea toxică variază apreciabil și în funcție de specia animală. Astfel, omul, calul sau cobaiul manifestă o sensibilitate incomparabil mai mare față de toxina diftерică (1 mg este suficient pentru a omorî peste 1 milion de cobai) decît șobolanul sau șoarecele (practic insensibili), iar iepurele se arată de zece mii de ori mai sensibil (per kilocorp) decît cobaiul față de acțiunea letală a neurotoxinei shigelice. Aceste deosebiri considerabile par a ține de anumite componente din structura toxinei, care sînt specifice și cuprinse în sistemul de sinteză a proteinelor.

Termolabilitatea foarte variabilă, antigenitatea pronunțată, ca și capacitatea de transformare în produse atoxice (toxoizi, anatoxină), prin artificii de laborator (formolizare), sînt tot atîtea atribute ce caracterizează în plus exotoxinele bacteriene.

Endotoxinele sînt, de fapt, componente structurale ale corpului bacterian, cu precădere ale bacteriilor Gram-negative (*Salmonella typhimurium*, *Shigella desinteriae*, *Brucella melitensis*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria gonorrheae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli* ș. a.). Ele reprezintă complexe macromoleculare alcătuite, în principal, din lipopolizaharizi cu localizare în peretele celulei bacteriene; sînt relativ termostabile, mai puțin active biologic și mai puțin specifice decît exotoxinele. Nu pot fi detoxificate în condiții în care să-și păstreze antigenitatea. Toxicitatea pare a ține de structurile lipidice, iar antigenitatea, de anume polizaharizi care stimulează policlonal limfocitele B.

Au o structură foarte complexă și activități biologice foarte variate. Inocularea lor în doze adecvate este urmată rapid (1—2 ore) de o stare de șoc, însoțită de diaree profuză; la autopsie se constată doar mici hemoragii în peretele tractului intestinal și în viscerele abdominale, precum și în parenchimul pulmonar. În doze moderate, determină hipertermie, leucopenie tranzitorie, urmată de leucocitoză, hiperglicemie pronunțată (care precede moartea) și scăderea marcată a rezistenței antiinfecțioase. Prin administrare repetată se induce o nereactivitate („toleranță") față de efectele pirogenice și alte efecte biologice de natură „nespecifică" (prin inhibarea răspunsului față de alte endotoxine, precum și față de șocul traumatic sau de efectele radiațiilor ionizante). Această toleranță se prelungește 1—2 săptămîni după ultima injecție, dar nu este corelată cu starea de imunitate activă, rezultînd, în fapt, dintr-o „curățire" (*clearance*) crescută a endotoxinei de către celulele sistemului reticuloendotelial (și poate fi, în consecință, anihilată prin blocarea acestuia).

Dintre proprietățile endotoxinelor, trei prezintă o însemnătate primordială sub raport patogenic:

— activitatea pirogenică, ce pare a fi mediată de un factor pirogen de origine endogenă, elaborat de granulocite, fiind așadar o rezultantă indirectă a acțiunii endotoxinei însăși (vezi și *Reacția febrilă*);

— rolul pe care-l joacă în determinarea șocului hemoragic ireversibil (ca urmare a absorbției endotoxinice la nivelul intestinului);

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26.11

Cîteva toxine proteice și proprietățile lor

Toxina	Tropism	Structură	Mecanism de acțiune	Clinic
Tetanică	neurotoxic (tetanospasmină) hemolitic (tetanolizină) cardiotoxic	fig. 26.3	blocant pre- și postsinaptic de receptor gangliozidic la nivelul celulelor motorii (inhibă acetilcolina)	paralizii convulsii
Botulinică	Neurotoxic (tipurile A, B, E, F) hemaglutinat (numai tip A)	2 lanțuri unite la capete A (15 000 dal) și B posedă un al treilea lanț	bloc de sinapse pre și postganglionare ale SNV și joncțiunii neuromusculare (inhibă acetilcolina)	pareze paralizii
Holerică	enterotoxic	fig. 26.3	legare de receptorul gangliozidic (GM_1) din celulele epiteliului mucoasei intestinale; prin A_1 determină cAMP, ieșirea electroliților din celulă	diaree apoasă
Shigelică	enterotoxic neurotoxic		lezare de vase cerebrale, produce hemoragii și edem	diaree
E. coli	enterotoxic		asemănător cu t. holerică	diaree
Difterică	cardiotoxic neurotoxic hepatotoxic nefrotoxic	fig. 26.3	inhibă sinteza de proteine intracitoplasmatic	
Ps. aeruginosa	acțiune asemănătoare cu t. difterică			
Cl. perfringens	hemolitic necrozant	11 componente (total 35 000)	fiecare component are un tropism caracteristic și acțiune diferită prin blocarea receptorului celular	
Eritrotoxina (produsă de *Str. pyogenes*)	hemolitic			
Epidermolitică (produsă de stafilococi)	piele	24 000 — 33 000 daltoni	modifică desmozomii stratului granulos	exfoliere necroză

Scanned with OKEN Scanner

— rolul ce-i revine în anume fenomene de imunitate (dozele mari scad rezistența antiinfecțioasă și fagocitoza, cele mici cresc titrul în Ac). Din păcate, rolul endotoxinelor (care reprezintă și Ag somatic al bacteriilor) în patogenia maladiilor infecțioase rămîne încă destul de obscur.

Capacitatea de a interfera cu metabolismul macroorganismului este un fenomen relativ recent pus în evidență. Cel mai tipic exemplu este elaborarea de către anumite bacterii (de exemplu, *B. pertussis*) a adenilatciclazei, care crește cAMP (vezi p. 90), cunoscut „mesager secundar" cu capacitatea de a inhiba funcționalitatea celulelor cu rol în apărare, cGMP pozitive. Acestea din urmă sînt toate celulele leucocitare mature, cu excepția limfocitului T_S. Terapia în acest caz constă în administrarea de acid ascorbic (vit. C), care are capacitatea de a permite cGMP să nu fie inhibat (Wolach, 1982). În tusea convulsivă, inhibarea prin cAMP a leucocitelor determină scăderea aderenței la vas și a diapedezei, ceea ce duce la hiperleucocitoză.

TIPURILE ANATOMOCLINICE DE INFECȚII ȘI BOLI INFECȚIOASE BACTERIENE

Reamintim că toate structurile care participă la apărare posedă nivelurile mecanic, enzimatic și de ligand imun. Astfel că, organismul are capacitatea de a limita, în cazul agresiunilor, penetrația agenților patogeni într-un mod integrativ, fie localizat, fie generalizat. În acest context fără a avea limite precise, se pot descrie :

Infecții locale. Uneori, agenții patogeni, rămînînd cantonați în vecinătatea porții de intrare, produc infecții locale primare. Alteori, ei pătrund în organismul-gazdă și difuzează, din aproape în aproape, pe cale sanguină sau limfatică, producînd infecții locale secundare, fără ca în restul organismului să se manifeste semne ale infecției generale.

O formă particulară de infecție locală este *infecția de focar*. Socotită încă de acum trei decenii ca o „problemă cardinală a patologiei umane", infecția de focar este considerată astăzi o manifestare particulară a procesului infecțios cronic, care se traduce prin anume sindroame clinice cu aspect polimorf. Mai exact, ea constituie o formă de infecție caracterizată printr-o reacție inflamatoare minimală, la nivelul focarului inițial, dar care se exprimă prin instalarea unor fenomene morbide la distanță, traduse printr-o simptomatologie cu caracter de afecțiune cronică, subacută sau acută, evoluînd prin puseuri alternînd cu remisiuni. Se traduce clinic prin subfertilități „criptogenice", stare generală alterată, distonii neurovegetative, fenomene algice și „alergice" dintre cele mai variate, interesînd organe și aparate (locomotor, cardiovascular, urogenital, endocrin etc.). Focarul inițial este cel mai adesea localizat la nivelul cavității bucale, interesînd, cu precădere, dantura și amigdalele, dar pot fi afectate și sinusurile (maxilare și frontale).

Patogenia procesului prezintă încă numeroase necunoscute. Se admite că fenomenele morbide ar fi comandate de acțiunea unor anume componente elaborate de germenii cantonați la nivelul focarului inițial. Acestea difuzează la distanță, provocînd — la diferite niveluri — pertur-

Scanned with OKEN Scanner

bările și alterările caracteristice diverselor sindroame clinice zise de „focar". În cadrul acestora, locul principal l-a ocupat pînă relativ recent „maladia reumatismală", considerată multă vreme ca fiind o infecție tipică „de focar", în care streptococul cantonat la poarta de intrare (de regulă, amigdaliană) elaborează componente cu activitate sensibilizantă (alergizantă) și alterativă, proprii acestei maladii (vezi și p. 287).

Importanța clinică a infecțiilor de focar rezidă însă, cu precădere, în capacitatea de a declanșa diseminări hematogene cu caracter septicemic, precum și reaprinderi de focare infecțioase latente, care transformă un proces infecțios latent și ocult într-unul cu caracter acut evolutiv.

Infecția regională. De multe ori, agenții patogeni, după ce au infectat organismul, difuzează, cuprinzînd teritorii întinse, de regulă, sistemul limfatic regional (eventual și vasele sanguine tributare). Ne referim la acele infecții locale însoțite de adenopatii (de exemplu, infecțiile cu germeni piogeni), precum și la infecțiile care cuprind un organ în totalitate (de exemplu, afecțiunile encefalomielitice) (Weinstein, 1985 c).

Infecții generale. În această categorie de boli infecțioase intră, în principal, boala infecțioasă cu caracter ciclic și cea cu caracter septicemic.

Boala infecțioasă cu caracter ciclic este consecința imposibilității de a se stabili un echilibru de supraviețuire între microorganism și macroorganismul-gazdă. Această posibilitate explică de ce boala ciclică evoluează într-un timp limitat fie spre vindecare, fie spre moartea gazdei și consecutiv moartea agentului infectant.

Infecția septicemică (fig. 26.4) nu se referă la „sînge septic" decît în mod trecător, chiar în absența oricărei manifestări clinice. Spre deosebire de sîngele septic (= bacteriemie, viremie, rickettsiemie, care este un simptom în cadrul procesului infecțios), septicemia este o boală gravă, care evoluează de multe ori progresiv către moartea bolnavului. În această boală, agentul patogen, revărsat dintr-un focar septic (meningită, endocardită, osteomielită, abces) disemnează pe cale hematogenă sau limfatică (McCabe, 1983), producînd tulburări septice generale și de multe ori localizări metastatice (noi focare septice). Septicemia trădează incapacitatea mijloacelor de apărare de a acționa adecvat împotriva agenților patogeni. Este vorba de pacienți cu mare risc pentru infecții (Neu, 1984) (tabelul 25.VIII, fig. 25.11).

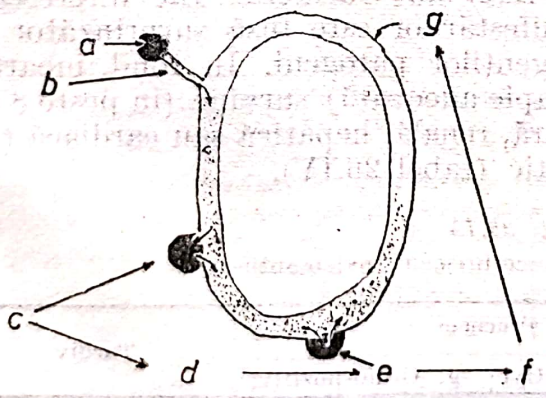


Fig. 26.4. — Schema infecției septicemice. **a** = focar septicemic primar; **b** = legătură (morfologică) între focarul septicemic și torentul circulator: **c** = focar metastatic hematogen, care poate deveni un focar septicemic secundar; **d** = care reînsămînțează sîngele, generînd; **e** = noi focare septicemice metastatice ce închid un cerc vicios septic; **f** = permițînd agentului septicemic să recolonizeze; **g** = sistemul circulator.

Rezumînd și sistematizînd, putem spune că septicemia include:
— un focar septic care conține, de cele mai multe ori, germeni piogeni banali ce se multiplică;
— legături vasculare limfatice sau sanguine (flebite septice) între focarul septic și torentul circulator;
— descărcări continue sau intermitente de germeni în circulație (bacteriemie), care produc însămînțări hematogene secundare (metastaze sau focare septice secundare);
— metastazele (focarele septice secundare) pot și ele să reînsămînțeze torentul circulator și de aici alte focare metastazice în cadrul unui cerc vicios.

Pentru a se produce o septicemie, este obligatoriu ca germenii din focarul septic să se reverse continuu sau intermitent în sînge, care este un mediu neprielnic de dezvoltare a germenilor; aici, sînt omorîți, fagocitați etc. Cu rare excepții (septicemiile cu bacteridie cărbunoasă, bacilii pestei, anaerobi etc.), germenii nu se pot multiplica în sînge în cursul septicemiilor.

Tabelul 26.III

Manifestări clinice și de laborator în septicemie
(după McCabe, 1983; Rogers și Jacobs, 1986)

Febră (sau hipotermie, rar)
Frisoane
Hipotensiune
Leziuni ale pielii: boli septice
leziuni tip Janeway
spoturi Roth
Anomalii de coagulare
Efecte hematologice: — granulocitoză
— trombocitopenie
Activare masivă și neadecvată a complementului
Manifestări cutanate
Insuficiență într-un organ major: plămîn, rinichi, cord, ficat

Manifestările clinice (tabelul 26.III) sînt variabile. Ele interesează însă un organ major. Evoluția manifestărilor este însă surprinzător de asemănătoare pentru majoritatea agenților patogeni. În fond, moartea (dacă nu se instituie de urgență o terapie adecvată) survine (în peste 85% din cazuri) prin insuficiență pulmonară, renală, hepatică sau cardiacă (Mc Cabe, 1983) și în final șoc toxicoseptic (tabel 26.IV).

Tabelul 26.IV

Modificări hematodinamice în șocul toxicoseptic

Caracteristici	Precoce		Tardiv
	g. Gram-negativi	g. Gram-pozitivi	
Rezistență sistemică	↓↓	variabil	↑
Debit cardiac	↑↑	minimal	↓↓
Volum/bătaie	↑↑	↑	
Presiune venoasă centrală	↓	↓	
Ventilație	↑	↑	
Acid lactic	↑	↑	↑↑

↑ crescut, ↓ scăzut, ↑↑ foarte crescut, ↓↓ foarte scăzut

b. Boala infecțioasă virală

Virusurile sînt agenți infecțioși inframicrobieni constituiți dintr-un complex macromolecular nucleoproteic (nucleocapsida), care are informația genetică necesară pentru autoreplicare. Fiind lipsite de echipament enzimatic, neposedînd un metabolism autonom, virusurile sînt parazite stricte ale celulelor vii sensibile (permisive), pe seama cărora pot crește și se pot multiplica (fig. 26.2).

În sistemul „virus—celulă—gazdă permisivă", virusul transferă celulei parazitate informația genetică specifică propriului său genom, deviindu-i metabolismul în favoarea lui. În felul acesta, sinteza constituenților (proteici) celulari este înlocuită cu cea a celor virali. În termeni genetici, prin parazitarea virală, lectura programului „precoce" și „tardiv" se realizează integral (atît în ceea ce privește transcripția și translația genelor care codifică proteinele virale și capsidele, cît și a enzimelor de asamblare și a proteinelor care participă la eliminarea virusului din celulă). Așadar, soarta procesului infecțios viral depinde de realizarea acestui program, de măsura în care lectura acestuia este sau nu realizată integral (fig. 26.5).

Clasic, virusurile sînt „invadatori" străini ce interferează procesele metabolice celulare. Concepții mai noi sugerează că virusurile nu sînt decît biți de informație genică de origine celulară (!) care „scapă" din celulă pentru a avea o existență independentă (ca virus). Astfel, virusurile ar fi „nomazi" de acid nucleic, care, pe lîngă numeroasele roluri fiziologice ce li se atribuie azi (vezi vol. I, cap. X), sînt implicate ca *hopeful monster* în originea speciilor; teoria echilibrului punctuat *(punctuated equillibrium)* sugerează că infecția virală stă la baza evoluției speciilor pe Terra (Scott, 1986).

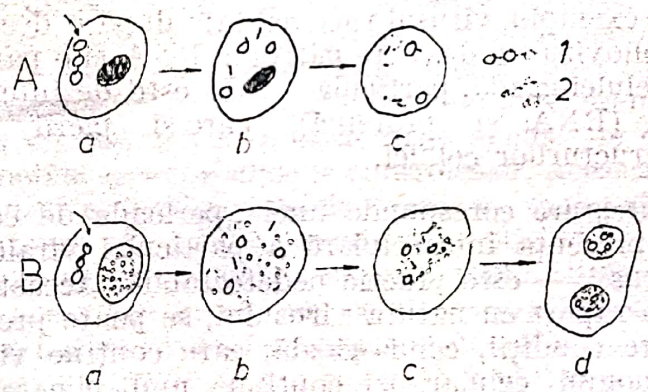


Fig. 26.5. — Modalitățile de evoluție a unui virus, după pătrunderea sa într-o celulă-gazdă. 1 = lanțul informației genetice virotice; 2 = = lanțul informației genetice a celulei-gazdă. **A.** a = pătrundere; b = eclipsă; c = regrupare (multiplicare). **B.** a = pătrundere; b, eclipsă și diviziune nucleară; c = încorporarea mesajului viral în mesajul genetic celular; d = apariția unui virus „mascat" care persistă cu diviziunea celulară.

FAZELE PROCESULUI INFECȚIOS VIRAL

Procesul infecțios viral este inițiat de **absorbția și fixarea** particulei virale pe membrana celulei-gazdă, care are loc, de regulă, între structurile specifice din capsula virală (polipeptid sigma 1) și receptorii glicoproteici celulari (Co, 1985; Frade, 1985); aceste relații, care au un înalt grad de specificitate, determină tropismul virusurilor pentru un anumit tip celular.

Pentru reovirusurile tip I și III (Sharpe, 1985) :

— în sistemul receptorilor eritrocitari, polipeptidul sigma 1 se leagă numai de eritrocitele umane, nu și de cele bovine de care se leagă reovirusurile tip III ;

— în sistemul receptorilor neurologici, tipul I se leagă de celule ependimale, provocînd specific o hidrocefalie neletală, în timp ce tipul III se leagă de neuroni, provocînd encefalite letale ;

— în sistemul receptorilor de pe suprafața unor celule hormonale tipul I este singurul care poate afecta celulele GH hipofizare, provocînd nanism (alterare prepubertară) sau insuficiență hipofizară (alterare postpubertară).

Pentru virusurile gripale, molecula de contact este o hemaglutinină (HA), iar receptorul o structură sialică membranară (Rogers, 1983) ; modificarea unui singur aminoacid din structura virusului (de ex., aminoacidul 226 al HA, al virusului gripal subtip H_3) poate crea tropisme diferite.

Tropismul virusurilor HTLV III/LAV/HIV (vezi nota din p. 207) *pentru celulele* T_H pare să rezide în faptul că molecula T4, de 62 K, se comportă ca un receptor pentru virusul respectiv (Klatzmann, 1984). Așa se explică afectarea subsetului helper în AIDS (sindromul de imunodeficiență dobîndită, SIDA).

Penetrația particulei virale în celulă se realizează printr-un mecanism analog pinocitozei : *viropexia*. Particula virală pătrunde fie integral în celula-gazdă (de exemplu, virusul vaccinal), fie după o decapsulare parțială (de exemplu, poliovirusul, din care pătrund RNA și o parte din proteină). În citoplasma celulei-gazdă, particula virală este dezinteresată în părțile ei constitutive (RNA și proteină), care-și pierd individualitatea, integrîndu-se structurilor celulei.

Faza de integrare corespunde unei „perioade de eclipsă" în ontogeneza virală ; prezența intracelulară a particulei virale — care se prezintă ca „provirus" — este practic nedetectabilă. Această fază, cu o durată variabilă în raport cu natura virusului, se poate prelungi timp îndelungat. În aceste condiții, celula-gazdă, care conține virusul „mascat", integrat în genomul celular, își continuă multiplicarea și transmite, în continuare, provirusul celulelor descendente. Sub influența anumitor factori (cum ar fi radiațiile ultraviolete), virusul poate fi „demascat", trecînd în formă vegetativă. În celula-gazdă se produce apoi replicarea genomului viral integrat în genomul celular. Particula virală contribuie la realizarea replicării prin aportul de informație genetică, celula-gazdă oferind tot materialul necesar sintezelor codificate de genomul viral (enzime, RNA, nucleotide, aminoacizi, aparatul ribozomal, sursele energetice). De aici, și totala dependență a virusului de celula permisivă, care explică strictul lui parazitism. În fenomenul de replicare, rolul decisiv revine polimerazelor virale specifice.

Sinteza proteică duce la elaborarea a două categorii de proteine :

— unele mai „precoce", sintetizate sub controlul genomului viral integrat prin infecție și care acționează ca enzime (inhibînd acizii nucleici și proteinele specifice din celulă și catalizînd sinteza proteinelor constitutive ale matricei virale) ;

Scanned with OKEN Scanner

— altele mai „tardive" (structurale și reglatoare), care blochează sinteza enzimelor virale, permițînd succesiunea reacțiilor legate de maturarea și eliberarea virusului din celula-gazdă.

Sintezei de acizi nucleici și proteine îi urmează asamblarea acestora, pentru reconstituirea structurii particulei virale complete, care se realizează fie în mod spontan, prin autoasamblare, fie printr-o acțiune genică, al cărei mecanism este însă obscur. Procesele de replicare și de asamblare au loc, de regulă, în citoplasmă (la virusurile cu RNA) și mai rar în nucleu (la cele cu DNA), cu unele excepții (de exemplu, la virusul gripal, nucleocapsida se formează în nucleu, iar hemaglutininele în citoplasmă ș.a.).

Eliberarea particulei virale neoformate în mediul extracelular se face, în general, rapid, exploziv, prin ruperea mecanică a celulei infectate (virusurile cu RNA), dar și în mod progresiv, prin străbaterea membranei, a cărei permeabilitate normală este alterată de prezența virusului. Virusurile care persistă mai îndelung în celula parazitată, acumulîndu-se sub formă de „corpusculi elementari", formează incluziuni intranucleare (de exemplu, cazul adenovirusurilor), care sînt expulzate după liza prealabilă a celulei-gazdă (de exemplu, cazul poliovirusului). Cele cu învelișul de natură liponucleoproteică se maturează și se asamblează spre periferia celulei, după care sînt eliminate prin microvilozități printr-un proces analog celui de „înmugurire". Altele (de exemplu, virusul hepatic, cel vaccinal), localizate inițial într-o cisternă derivată din reticulul endoplasmatic, migrează spre periferia celulei, pînă la nivelul membranei, pe care o străbat învelite în membrana cisternală internă pînă ajung la exterior.

Așadar, procesul infecțios viral corespunde, în esență, integrării genomului viral RNA sau DNA în structurile genice ale celulei-gazdă, ale cărei procese genetice și metabolice le controlează. Această integrare poate fi totală, în sensul că acidul nucleic viral se mulează întrutotul mecanismelor reglatoare ale celulei permisive, replicîndu-se concomitent cu DNA-ul acesteia, sau, dimpotrivă, el se poate replica independent de aceste mecanisme. În acest din urmă caz, celula suferă un efect citopatic sau chiar citocid din partea virusului, caracterizat prin tulburări de blocare a sintezei proteinelor celulare, degradarea DNA-ului ei și, în cele din urmă, prin moartea celulei. Dacă replicarea virală are un ritm foarte lent, tulburările suferite de celulă sînt mai discrete, permițînd supraviețuire și chiar multiplicarea ei, precum și capacitatea de a transmite agentul infecțios de la o generație celulară la alta.

Suferința celulei se traduce prin modificări care depind de natura agentului infecțios viral în cauză și de cea a celulei afectate. De regulă, ele constau în importante variații de volum, vacuolizări, alterări ale cromatinei, ale aparatului golgian și ale mitocondriilor, transformarea în sinciții sau elemente gigante multinucleate etc.

In vitro, efectul citopatic se traduce prin apariția de plaje celulare, expresie a unor distrugeri celulare masive; el apare ori de cîte ori multiplicarea virală nu a atins un prag critic de acumulare, care provoacă degenerescența în masă a populației celulare parazitate. Efectul citopatic este o expresie a virulenței virusului, adică a capacității lui de a provoca leziunile celulare ce rezultă din interferența virusului cu procesele virale

Scanned with OKEN Scanner

ale celulei-gazdă. Această virulență este — ca și în cazul bacteriilor — foarte variată, mergînd de la efecte citocide totale, pînă la toleranță reciprocă, aproape perfectă; aceasta din urmă ar putea fi expresia integrării informației antigenice virale în biostructura organismului.

FORME ALE PROCESULUI INFECȚIOS VIRAL

Procesul infecțios aparent corespunde unei multiplicări masive și intense a virusului în celulă, antrenînd alterări marcate ale acesteia, care se traduc prin semnele clinice caracteristice infecției virale respective.

Invazia virală în organism are căi variate:

— respiratorie (mixovirusuri), în care fixarea particulelor virale se face pe mucoasa căilor respiratorii superioare, uneori cu participarea sistemului limfatic regional (adenovirusuri);

— digestivă (enterovirusuri), care interesează mucoasa tractului digestiv (orofaringe, intestin) și sistemul limfatic aferent (foliculi limfatici, plăcile Peyer, ganglioni mezenterici);

— cutaneoconjunctivală (virusul vaccinal, cel herpetic etc.), interesînd fie micile soluții de continuitate de la nivelul tegumentelor, fie mucoasa conjunctivală ca atare (virusul trahomatos, unele adenovirusuri);

— mai rar, poate fi interesată și calea transplacentară (virusul rubeolic, virusurile citomegalice), determinînd, în funcție de vîrsta sarcinii, avort „spontan" sau anomalii congenitale.

Perioada de invazie debutează, de regulă, printr-o viremie primară, care coincide cu perioada de incubație a infecției virale, fixarea electivă și multiplicarea intensivă a particulelor virale în anume țesuturi, urmate de o „viremie secundară" și o colonizare masivă a „țesutului-țintă" (de exemplu, infecțiile virale cu exantem, variolă, varicelă). Vehicularea virusului se poate realiza și pe cale nervoasă, de-a lungul axonilor, în sens centrifug (virusul herpetic) sau centripet (virusul rabic), printr-un proces al cărui caracter real de septinevrită este încă discutat. Procesul pare a interesa mai curînd capilarele limfatice și cele sanguine perineuronale decît axonii ca atare.

Procesul infecțios viral latent se caracterizează prin persistența îndelungată a virusului în organismul-gazdă, fără a se trăda prin semne clinice, ca urmare a stabilirii unui echilibru în sistemul gazdă—parazit. Se pare că în această situație, virusul se află într-o stare particulară de „virus mascat", care nu poate fi evidențiată prin metodele obișnuite de detectare și pare a corespunde unei opriri a ciclului ontogenic viral la faza de provirus. Această stare urmează, de regulă, unei infecții aparente (sau chiar inaparente) și este susceptibilă de „reactivare" atunci cînd echilibrul gazdă — parazit este afectat de un factor exogen activ. Exemplul clasic al unei infecții virale de acest tip îl constituie herpesul recurent: infecția debutează în copilărie (cu aspectul unei gingivostomatite herpetice primare), persistă vreme îndelungată sub formă „ocultă" în anume celule epiteliale, de unde poate reactiva procesul infecțios de îndată ce intervine un factor capabil să rupă echilibrul gazdă—parazit (hiperpirexie, iradiere cu ultraviolete, infecții respiratorii intercurente etc.).

Procesul infecțios inaparent se definește prin durata scurtă a contactului dintre gazdă și virus, ca și prin lipsa de semne clinice manifeste,

agentul infecțios dispărînd rapid din organism odată cu apariția Ac specifici. Lipsa semnelor clinice se datorește mai ales faptului că virusul nu parazitează celulele organelor a căror suferință s-ar exprima prin semne caracteristice (de exemplu, virusul poliomielitic parazitează intens celulele intestinului și este eliminat la acest nivel, fără ca organismul infectat să manifeste semnele clinice ale poliomielitei rezultînd din lezarea celulelor din sistemul nervos central).

Infecțiile virale inaparente au o frecvență foarte mare și prezintă un interes epidemiologic considerabil. Ele sînt considerate responsabile de transferul de gene între specii și regnuri *(cross species gene transfer)*, de la vertebrate la plante, de la reptile la bacterii etc., și de probabila evoluție bioterestră (Scott, 1986).

REACTIVITATEA IMUNĂ ANTIVIRALĂ

Răspunsul imun în procesul infecțios viral este, ca și în cel bacterian, dependent de liganzi umorali (Ig) și celulari (T_c, NK).

Rezistența „nespecifică" în procesul infecțios viral este legată de anumiți factori care preexistă în organismul-gazdă independent de contactul infectant. Între aceștia, un rol de seamă joacă:

— receptorii celulari de care depinde accesul virusului în celulă (de exemplu, receptorii pentru virusul Epstein-Barr) (Frade, 1985); ei recunosc un control genetic și pot fi afectați de diferiți factori fiziologici;

— capacitatea de fagocitoză, care intervine în special în cursul viremiei, dar poate avea nu numai un efect inhibitor, ci și unul favorizant al diseminării infecției;

— reacția febrilă a organismului-gazdă, știut fiind că virusurile sînt foarte termosensibile;

— lichidele biologice (sîngele, urina, chimul gastric), ce conțin în mod normal unii „factori neutralizanți" antivirali (încă incomplet identificați), care contribuie substanțial la rezistența față de infecție prin blocarea fixării particulei virale pe receptorii celulari;

— reacția inflamatoare, indusă *in situ* ca urmare a efectului citopatogen, prin crearea unor condiții locale adverse ce îngreuiază circulația intercelulară a unor elemente (metaboliți, oxigen ș.a.) și prin modificări ale metabolismului local (deviindu-l înspre glucoliză anaerobă și exces de acid lactic), se opune efectiv metabolismului viral și extinderii procesului infecțios încă de la poarta de intrare;

— elaborarea de interferon, ca urmare a stimulării prin contactul infectat, contribuie semnificativ la blocarea procesului infecțios, mai cu seamă în faza lui viremică. Acest focar este elaborat precoce și acționează atît local, cît și la distanță.

Tuturor acestor factori cu activitate aparent nespecifică li se mai adaugă: distrugerea *in situ* a receptorilor celulari, deficitul în unii metaboliți indispensabili, modificările fizicochimice survenite în teritoriul afectat ș.a., care fac și mai eficientă rezistența la infecția virală.

Rezistența „specifică" antivirală, legată de ligand, se instalează ca urmare a stimulării SI al organului-gazdă de către antigenele virale. Acestea sînt reprezentate de un material antigenic solubil sau corpuscular de origine virală (proteine capsidale, lipoproteine de membrană), capabile să inducă atît un răspuns imun umoral, cît și unul celular.

Scanned with OKEN Scanner

În infecțiile virale, *Ac specifici* au o valoare protectoare limitată, ca urmare a faptului că nu pot pătrunde în celulele infectate, activitatea lor exercitîndu-se numai în faza extracelulară a infecției, adică în viremie. În această fază, Ac pot neutraliza activitatea biologică a virusului datorită capacității lor de a se combina cu acesta și de a-i împiedica fixarea și pătrunderea în celulă; Ac antivirali dețin astfel un rol semnificativ în inducerea rezistenței cîștigate, a cărei instalare o preced și care este transferabilă prin intermediul serurilor imune. Este de remarcat că asemenea seruri cu titru foarte ridicat pot conferi o protecție eficientă față de o infecție virală provocată pe cale periferică, dar se arată inactive în cazul infectării directe a țesutului față de care afinitatea virusului este cea mai pronunțată. Dacă însă, acesta este impregnat în prealabil cu Ac, rezistența lui devine foarte manifestă. Ac antivirali elaborați în cursul răspunsului imun primar aparțin clasei IgM (19 S) și în măsură mai redusă și celei IgG; Ac elaborați în cursul răspunsului imun secundar aparțin preponderent clasei IgG, care constituie și substratul esențial al imunității umorale antivirale.

În inducerea rezistenței locale antivirale, un rol deosebit revine Ac IgA, prezenți în secrețiile mucoaselor respiratorie și digestivă, care participă la apărarea arborelui respirator (față de infecțiile virale respiratorii) și a tubului digestiv (față de unele enterovirusuri, mai ales virusul poliomielitic). Alături de Ac neutralizanți, în procesele de apărare mai intervin și Ac opsonizanți care favorizează fagocitarea și distrugerea virusului.

Este evident că în stadiul intracelular virusurile nu sînt afectate de Ac care nu le sînt protectori decît în stadiul precoce al infecției, care coincide cu perioada de incubație a infecției. De aceea, seroterapia se arată ineficace în perioada de stare, însă poate preveni declanșarea bolii dacă este instituită în momentul cînd Ac pot intercepta în mod direct virusul circulant. Astfel, în poliomielită, administrarea de ser imun în perioada preparalitică (ce precede fixarea și pătrunderea virusului în neuronii coarnelor anterioare din măduvă) poate preveni apariția paraliziei, Ac interceptînd și neutralizînd virusul pe parcursul dintre poarta de intrare intestinală și locul de fixare electivă din sistemul nervos. Același aspect se întîlnește și într-o serie de infecții virale generalizate (rujeolă, variolă etc.) în care virusul migrează în perioada de incubație, împrumutînd calea limfatică și cea sanguină, pînă la apariția perioadei de stare a bolii. În schimb, în alte infecții virale (gripă, rabie și altele), în care nu se poate realiza interceptarea directă și precoce a virusului de către Ac specifici, seroprotecția are o valoare foarte limitată.

Dacă Ac elaborați printr-un stimul antigenic determinat de o primoinfecție au o valoare protectoare, nulă sau foarte limitată, în schimb cei elaborați cu ocazia unei reinfecții cu virusul omolog sînt mult mai eficienți, putînd, în multe cazuri, să prevină instalarea procesului infecțios și declanșarea maladiei evolutive virotice. Imunitatea postvirală cu substrat umoral este, în general, foarte durabilă (poliomielită, rujeolă, febră galbenă, variolă etc.); răspunsul umoral față de o reinfecție este prompt și intens, mai ales dacă virusurile respective prezintă o mare stabilitate antigenică și dacă celulele organismului-gazdă mai păstrează material antigenic restant de la primoinfecție. În infecțiile virale în care virusul cauzal prezintă o mare variabilitate antigenică (de exemplu, coriza, gripa, febra

Scanned with OKEN Scanner

aftoasă), „imunitatea cîștigată" are un caracter pasager, iar șansele de vaccinare sînt aleatorii.

Răspunsul imun „celular" ca factor al rezistenței antivirale pare să aibă o importanță esențială.

Se pare că celulele T_c intervin cu precădere în infecțiile cu virusuri care proliferează plecînd de la membrana superficială a celulelor infectate sau a celor care incită încorporarea de Ag specifice la periferia acestor celule. În unele infecții virale (herpesul simplex, variola, varicela și ectromelia), participarea celulelor T și NK (Weinbaum, 1982) la procesul de vindecare pare în ultimul timp de o importanță deosebită. Astfel, s-a demonstrat că animalele timectomizate îndată după naștere sau tratate cu ser antilimfocitar și infectate la vîrsta adultă cu virusul herpetic fac o infecție mortală. De asemenea, animalele infectate cu virusul ectromelic și tratate cu ser antilimfocitar mor în scurtă vreme cu necroză hepatică progresivă, iar transferul de celule limfoide imune contribuie la vindecare. Mecanismul rezistenței ar consta în capacitatea efectorilor moleculari de tipul limfokinelor de a atrage la nivelul focarului infecțios macrofage ce pot capta și distruge virusul infectant. În plus, s-a arătat că limfocitele T sensibilizate specific intră în contact cu celulele infectate cu virus înainte de a le ucide, ca urmare a prezenței de Ag virale la suprafața acestor celule.

În „lupta" dintre virus și sistemul de limfocite T, primul poate ieși „învingător". Este cazul virusurilor care afectează preferențial limfocitele T_H (vezi și p. 207) : Human T Lymphocytotropic Virus I, II, III (recent puse în evidență). Afecțiunea determinată se manifestă prin scăderea marcată a funcționalității limfocitelor helper. Ea a fost generic numită sindrom de imunodeficiență dobîndită (AIDS = *acquired immunodeficiency syndrom)* (Fauci, 1984 ; Seligman, 1984).

c. Boala infecțioasă parazitară

În procesele infecțioase de acest tip, parazitul este reprezentat de anumite protozoare sau metazoare patogene parazite. Parazitarea este un proces infecțios complex, încă insuficient cunoscut în ceea ce privește reacțiile imune din sistemul gazdă—parazit. Aceasta, întrucît atît protozoarele, cît și metazoarele parazite reprezintă organisme complexe, dotate cu organe sau organite cu proprietăți secretoare sau excretoare, cu cicluri evolutive complexe etc., factori care complică considerabil interacțiunea dintre parazit și gazdă. În acest sens trebuie menționată diferența care există între paraziții bacterieni procarioți și cei eucarioți (amoebe, flagelate, ciliate, pluricelulare etc.) din punctul de vedere al metabolismului ; acest fapt nu a permis prepararea de medicamente cu acțiune selectivă antibacteriană pentru eucariote ; biochimia asemănătoare cu a gazdei (și ca eucariotă și pluricelulară) explică de ce arsenalul terapeutic este limitat—toxicele pentru parazit sînt toxice și pentru gazdă.

Este bine cunoscută specificitatea strictă pe care o au cei mai mulți zooparaziți pentru o anumită specie animală, specificitate care este dependentă de numeroși factori. Astfel, necesitățile nutritive precise și dezvoltarea zooparazitului nu se pot realiza decît în condițiile pe care le oferă organismul-gazdă. Invazia inițială, migrările ulterioare și supraviețuirea parazitului în țesuturile organismului-gazdă sînt strict condiționate de acesta.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul imun al gazdei față de parazit se traduce prin elaborarea de Ac specifici, dar capacitatea paraziților de a se sustrage efectului distructiv al acestora domină caracterul obligatoriu al parazitului și exprimă starea de premuniție * și de toleranță dobîndită de gazdă. Acestea corespund unei „rezistențe cîștigate parțial" față de parazit. Căile prin care parazitul se poate sustrage forțelor de apărare mobilizate de gazdă sînt variate. Între acestea, un rol precumpănitor au, pe de o parte, variația serologică ori antigenică, iar, pe de alta, localizarea anatomică a procesului infecțios.

În infecția malarică provocată de diferite tipuri de *Plasmodium*, mecanismul procesului imun rămîne încă obscur, deși procesul infecțios este foarte bine cunoscut. Organismul este infectat prin intermediul țînțarilor, care transmit formele infectante ale parazitului aflat în stadiul de sporozoizi. Aceștia invadează celulele hepatice, în care are loc reproducerea lor asexuată, schizogonia, pentru a da naștere merozoizilor. Acest stadiu hepatic (extraeritrocitar) duce la ruperea hepatocitului, urmată de eliberarea merozoizilor, care rămîn infectanți exclusiv pentru hematie.

După parazitarea hematiei, urmează cel de-al doilea ciclu al multiplicării asexuate : merozoizii se transformă în trofozoizi, apoi în schizonți, care conțin merozoizi. Aceștia sînt eliberați din hematie, prin distrugerea ei, și sînt capabili să paraziteze alte hematii, dînd naștere la alte cicluri de schizogonie eritrocitară. Unii paraziți suferă un proces special de diferențiere, care duce la formarea de gametociți masculini și feminini : aceștia, în stomacul parazitului, se transformă în gameți și constituie începutul stadiului de dezvoltare a parazitului care se încheie cu infectarea organismului-gazdă prin sporozoizi.

Infecția conferă, uneori, un oarecare grad de rezistență. Încă de mult s-a observat că, la anumite populații, unii indivizi prezintă o imunitate manifestă, specifică de specie, avînd ca substrat atît mecanisme care se exprimă independent de mediu sau de o expunere prealabilă la parazit (fiind deci „înnăscută"), cît și dependent de contactul infectat cu acesta. Ea traduce, în ambele cazuri, o anumită constituție genetică a gazdei.

Răspunsul imun pare să debuteze odată cu transformarea sporozoizilor în schizonți exoeritrocitari, în ficat, urmată de disruperea și descărcarea merozoizilor în circulația periferică și invadarea hematiilor. Membrana eritrocitară suferă importante modificări de permeabilitate, care fac posibilă pătrunderea moleculelor de Ig în interiorul hematiei și atacarea parazitului (rolul primordial revine Ig G, dar hematia parazitară fixează cantități reduse de Ig). În această perioadă, Ac pot fi detectați în ser; titrul lor crește progresiv pînă la „criză" (și încă 7—10 zile), după care scade tot progresiv. Întrucît accesul Ac la parazitul endoeritrocitar este posibil numai un timp foarte limitat, imunitatea antipaludică are un caracter incomplet, iar organismul parazitat nu parvine să se debaraseze definitiv de prezența parazitului. Prezența de Ac (Ig) pare, totuși, să confere un anumit grad de rezistență, așa cum o atestă încercările de transfer pasiv de ser hiperimun (de pildă, transferul de Ig de la africanii adulți la copii, care determină o scădere notabilă a parazitismului cu *Pl. falciparum*). Dar, o corelație

* Premunița este starea de rezistență crescută care pare a coincide cu perioada în care țesuturile gazdei mai conțin un număr restrîns de paraziți.

precisă între prezența Ac antimalarici și rezistența față de infecție impune încă numeroase verificări.

Ac acționează protector asupra: merozoizilor eritrocitari, împiedicînd reinvazia, și, probabil, și asupra stadiilor intraeritrocitare mature, favorizînd fagocitoza.

Rolul limfocitelor T efectoare în paludism rămîne încă obscur. Timectomia neonatală, ca și tratarea cu ser antitimocit determină la animalul infectat cu *Pl. berghei* o creștere notabilă a mortalității și o parazitemie foarte ridicată. Infecția cu *Plasmodium* (în special cu *P. falciparum*) are ca efect pierderea controlului limfocitelor T asupra celulelor B infectate cu virus Epstein-Barr (Whittle, 1984). Aceasta explică de ce proliferarea limfocitelor B de tip limfom Burkitt (vezi p. 118) sînt frecvente în ariile holoendemice de malarie.

În infecția tripanosomiazică, procesul infecțios apare încă și mai puțin cunoscut, ca urmare a faptului că parazitul își modifică structura antigenică de suprafață de la o generație la alta, astfel încît organismul-gazdă nu dispune de posibilitatea de a-și organiza un răspuns imun eficace, nici de tip „umoral" *, nici de tip „celular". O oarecare stare „de rezistență" se constată atît în mod natural (imunitate sterilizantă), cît și în urma transferului de ser imun conținînd și ablastină (substanță cu caracter inhibant asupra speciilor *Tripanosoma levisi* și *Tr. duttoni*). La animalele infectate cu *Tr. brucei* sau *Tr. rhodenisiense* se constată instalarea unei sensibilizări de tip Arthus și a uneia de tip întîrziat. Cît privește răspunsul umoral, recent s-a constatat că parazitemia inițială este rapid controlată prin intervenția Ac litici, care o reduc treptat, pînă la apariția unei noi recidive. Recidivele se succed în timp, fiecare dintre ele fiind controlată de răspunsul imun, care determină scăderea progresivă a suveranității lor. Valurile parazitemice par a corespunde apariției unor noi Ag de suprafață și, cu cît organismul-gazdă răspunde mai prompt față de o anume variantă antigenică, cu atît paraziții pot eluda mai ușor apărarea acesteia, prin schimbarea tipului antigenic* (vezi și p. 323).

În infecția schistosomiazică, schistosomii pot persista vreme îndelungată în organismul-gazdă, infecția cronică conferind o rezistență marcată față de reinfecții (imunitate concomitentă). Parazitul adult stimulează un răspuns imun capabil să inhibe evoluția infecției incipiente de probă, fără a fi el însuși infectat. Serurile imune au un efect inhibitor evident asupra dezvoltării parazitului, dar acesta poate cîștiga la maturitate un „înveliș molecular" cu determinanți antigenici comuni cu ai gazdei, care-i facilitează eludarea răspunsului imun din partea acestuia (vezi și p. 323). Schistosomii pot purta cîte 4—5 asemenea determinanți.

În infecția leishmaniozică, atît procesul infecțios, cît și răspunsul imun sînt încă imperfect cunoscute. Participarea Ac umorali ar fi atestată de constatarea că leishmaniile tratate cu ser imun și complement nu pot supraviețui cînd sînt încorporate în culturi de macrofage normale.

În infecția toxoplasmozică, tot atît de insuficient cunoscută, serurile hiperimune pot conferi o rezistență limitată animalului (șoarece) normal, dar rezistența manifestă față de procesul infecțios se datorește —

* Datorită frecventelor modificări de structură antigenică ale parazitului infectant, „răspunsul imun umoral" este în mod repetat de „tip primar", fapt care se materializează prin predominanța persistentă a Ac IgM.

Scanned with OKEN Scanner

în cea mai mare măsură — activității distructive cu caracter litic a macrofagului activat.

În infecțiile helmintiazice, în care parazitul este un metazoar, răspunsul imun devine manifest în stadiul cel mai precoce al ciclului parazitar vital și este declanșat de Ag elaborate de parazitul adult, imunitatea dobîndită fiind efectivă față de reinfecțiile ulterioare. Semnificative sînt apariția de IgE (vezi p. 228) și o marcată eozinofilie.

În ascaridioză — față de care omul nu dobîndește decît o imunitate parțială la reinfecție — fiecare stadiu evolutiv parazitar se distinge de cel precedent prin capacitatea de a elabora Ag care induc elaborarea de Ac „protectori" și sensibilitatea față de răspunsul gazdei, esența acestui răspuns fiind în funcție de fiecare stadiu parazitar în parte.

Fenomenul de respingere imună specifică a helminților de către organismul-gazdă este foarte manifest pentru paraziții care populează lumenul intestinal, dar rămîne încă obscur pentru cei care parazitează alte teritorii din organism. Ca urmare a dimensiunilor importante ale acestor paraziți, ca și a complexității ciclurilor vitale, mecanismul imunității cîștigate este departe de a fi elucidat satisfăcător. În răspunsul umoral participă, de regulă, și Ac homocitotropi, analogii Ig din clasele IgG și IgM. Ac IgE contribuie la respingerea imună a parazitului. Răspunsul imun este strîns legat de complexitatea ciclului vital al acestuia, care permite contactul intim cu mucoasa intestinală și cu cea respiratorie în cursul migrării lui prin organismul parazitat. Un rol important în eliminarea unor astfel de paraziți (*Trichinella spiralis*, *Nippostrongylus brasiliensis*) îl dețin celulele monocitare ale mucoaselor care acționează prin eliberarea de proteaze neutre (de ex., RMCP II), cu efect de inhibare și liză parazitară (Woodbury, 1984).

2. BOALA INFECȚIOASĂ DETERMINATĂ DE MICROORGANISME FACULTATIV PATOGENE

Încă din primele momente ale existenței extrauterine, orice organism este asaltat de un număr imens de diverse microorganisme (bacterii, virusuri, fungi), care populează anumite teorii ale corpului ce vin în contact direct cu mediul exterior (tegumente, mucoase, cavități naturale, lumenul intestinal). Această microfloră cu caracter foarte eterogen este constituită din microorganisme care au atît între ele, cît și cu organismul-gazdă, raporturi reciproce sinergice sau antagonice, cu aspect de simbioză, mutualism, comensalism etc.

În primele ore după naștere, organismul uman este steril. După aproximativ 12 ore de viață începe o „contaminare" progresivă, mai întîi cu germeni originari din organismul matern, apoi cu alții provenind din mediul ambiant și vehiculați prin intermediul alimentelor. Contaminarea cu o floră bacteriană din ce în ce mai eterogenă duce la constituirea unor adevărate biocenoze formate din specii microbiene care, în urma unui proces de selecție prealabilă, devin capabile să conviețuiască cu organismul-gazdă (tabelul 26.V).

Distribuția și frecvența florei endogene (biota) variază în diferite segmente ale teritoriului contaminant.

În cavitatea bucală, germenii sînt reținuți prin adeziune sau prin insinuare în eventuale fisuri. Adeziunea este selectivă, în sensul că se realizează numai pe anumite forme anatomice (de ex., *Streptococcus salivarius* se fixează exclusiv pe epiteliul lingual, nu și pe alveole sau plăcile dentare în dezvoltare; o distribuție inversă prezintă *Str. mutans* sau *Str. sanguis*). Ceilalți germeni curent întîlniți sînt: *Leptotrix buccalis*, *Streptococcus viridans*, lactobacili, numeroși coci etc.

Tabelul 26.V

Microorganisme ale florei endogene

Coci:	Pseudomonas
Stafilococi	Alcaligenes
Streptococi	Vibrio
Neisserii	Haemophilus
Veillonella	Bacili anaerobi
Bacili Gram-pozitivi anaerobi:	Bacteroides
Lactobacili	Fusobacterium
Corynebacterii	Spirili
Actinomicete	Vibrioni
Clostridii	Spirochete:
Bacili Gram-negativi aerobi:	Treponema dentium
Enterobacterii	Fungi
Moraxella	Pleuropneumonia-like organ

Cavitatea vaginală se infectează curînd după naștere, mai întîi cu lactobacili, apoi cu numeroși coci și bacili. În perioada de activitate sexuală predomină lactobacilii, care contribuie la menținerea acidității secrețiilor vaginale; odată cu menopauza, numărul lactobacililor scade considerabil, fiind înlocuiți de o floră eterogenă. La menținerea echilibrului normal al florei vaginale contribuie în cea mai mare măsură bacilul Döderlein.

În organismul normal, microbiocenoza cea mai importantă este constituită de flora microbiană de la *nivelul tubului digestiv*. Speciile microbiene care o compun, variate și numeroase, se află într-un echilibru biologic care, în mod normal, asigură sistemului gazdă—parazit o toleranță reciprocă și unele avantaje importante pentru fiecare dintre parteneri. Această coexistență armonioasă și reciproc avantajoasă constituie starea de eubioză, echivalentă unei anume forme de simbioză. Distribuția florei eubiotice variază în mod caracteristic pentru diferite segmente ale tractului digestiv:

— la nivelul faringelui predomină streptococii de tip viridans;

— esofagul conține o floră săracă, alcătuită din germenii proveniți din salivă și alimente;

— ca urmare a acidității sucului gastric, stomacul este practic steril, cu excepția perioadei postprandiale sau a unor afecțiuni grave (cancer);

— începînd cu duodenul, flora se îmbogățește treptat, spre a atinge un nivel maximal la nivelul colonului (circa 10^{11}/g fecale), în contrast cu numărul relativ redus de germeni la nivelul ileojejunului (circa 10^5—10^8/g chil gastric); între flora din etajul superior (Gram-pozitivă) și cea din etajul inferior, colonic (Gram-negativă) există o „barieră mecanică": valva ileocecală (Vogel, 1985).

La naștere, întreg tractul intestinal, inclusiv meconiul, este steril. El se contaminează treptat cu germenii din alimentele ingerate. Flora

inițială este dominată de *Lactobacillus bifidus* și de alți lactobacili anaerobi (mai cu seamă la copiii hrăniți cu lapte de mamă). Aceștia sînt înlocuiți progresiv de coliformi, la care se adaugă protei, streptococi fecali, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, diverse clostridii (*Cl. perfringens*, *Cl. sporogenes*, *Cl. putrificans*), numeroși enterococi etc.

Atît timp cît nu intervine un factor capabil să tulbure echilibrul biocenotic „normal", starea de eubioză asigură organismului-gazdă avantaje foarte importante. Astfel, flora intestinală endogenă normală realizează :

— sinteza unor substanțe de importanță vitală pentru economia (nutriția) gazdei : vitamine (grupul B, K etc.), acid folic, acid nicotinic, acid pantotenic, biotină, tiamină ș.a. ;

— inhibarea proliferării altor specii microbiene nocive pentru organismul-gazdă, prin fenomene de concurență vitală și antagonism bacterian ;

— creșterea rezistenței imunologice a organismului grație stimulării antigenice pe care o exercită prin prezența ei ;

— în mod direct, un procent din procesul de digestie, bacteriile avînd o uriașă capacitate de prelucrare a bolului alimentar.

În momentul în care echilibrul biocenotic este tulburat de anumiți factori capabili să modifice raporturile reciproce, atît dintre speciile care compun flora normală, cît și dintre acestea și organismul-gazdă, se instalează starea de dissimbioză, cu toate consecințele ei defavorabile asupra acestuia din urmă. Cei mai importanți factori de perturbare sînt antibioticele cu spectru larg și activitate intensă (Hauser, 1982 ; Neu, 1984 ; Vogel, 1985) și unele afecțiuni cronice de tipul enterocolitelor de fermentație și de putrefacție, acestea constituind, de altfel, și expresia clinică cea mai importantă și mai frecvent întîlnită a stării de dissimbioză.

Corectarea „cercului vicios" care se creează în acest mod este dificilă și implică instituirea :

— unui regim alimentar adecvat,

— unei terapii care să restabilească reglarea normală a funcției intestinale și

— unei terapii de substituție care să refacă, eventual, proporția normală a membrilor biocenozei.

La nivelul aparatului respirator, flora microbiană saprofită sau endogenă este mult mai săracă și nu ajunge să creeze microbiocenoze autentice. Speciile microbiene care o compun în mod normal (bacilul Friedlander, *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* și *Str. pyogenes*, bacteriile pseudodifterice, micrococii catarali etc.) populează aproape exclusiv nazofaringele și numai într-o proporție redusă o parte din căile respiratorii superioare ; ultimele ramificații ale bronhiilor și alveolele pulmonare rămîn, în mod normal, sterile. Rarii germeni care, accidental, scapă prin efracție de la acest nivel în economia generală a gazdei sînt, de regulă, eliminați prin intervenția proceselor de fagocitoză (Pennington, 1984). Și aici există o „barieră mecanică" : epiglota (tabelul 24.IV).

Efectele florei endogene simbiotice în organismul-gazdă pot fi favorabile, dar și nocive, ca urmare a influenței pe care flora endogenă o exercită asupra reactivității gazdei.

Fenomenele care au loc în cursul interacțiunii dintre microfloră și gazdă sînt încă puțin cunoscute. În ultimii ani, ele au început să fie ur-

mărite mai sistematic, datorită, în special, unor metode experimentale în care se folosesc animale în stare de „sterilitate bacteriologică" sau „gnotobioză" (*germ free*). Acestea pot fi protejate de microorganisme încă din momentul nașterii (animale axenice), dar pot fi contaminate ulterior, în mod deliberat, cu un anumit germen (animale gnotofore). Dezvoltarea animalului axenic prezintă anomalii caracteristice care trădează absența procesului infecțios endogen : organe interne insuficient dezvoltate sub aspect morfofuncțional, o enormă hipertrofie cecală, hipertrofie a sistemului limfatic însoțită de reducerea nivelului imunoglobulinelor—anticorp, precum și activitatea fagocitară foarte redusă.

Procesul infecțios endogen îmbracă, uneori, aspectul unui proces infecțios exogen aflat în stare „ocultă" sau de „latență", care își găsește o expresie clinică — sau mai ales subclinică — atunci cînd potențialul de apărare al gazdei devine deficitar. În clinică sînt cunoscute unele sindroame infecțioase cu caracter subacut în a căror etiopatogenie este incriminat un proces infecțios endogen.

Endocardita bacteriană subacută se instalează ca urmare a grefării unor streptococi nehemolitici și a altor germeni „endogeni" la nivelul valvelor cardiace (în special al celei mitrale) în prealabil alterate prin procese de ateroscleroză sau de natură reumatică. Procesul este precedat de o fază de bacteriemie consecutivă unei traume de tipul tonsilectomiei sau unor intervenții stomatologice (extracții dentare etc.) (Weinstein, 1985 c).

Actinomicoza corespunde unui proces infecțios endogen care se instalează ca urmare a grefării unui alt parazit „endogen", *Actinomyces israeli*, la nivelul țesutului conjunctiv din regiunea orofacială, toracică sau abdominală, unde induce leziuni indurative cu caracter granulomatos și apoi supurativ. Procesul poate disemina în pulmoni, cec, apendice, ficat, tractul genital etc.

Afecțiunile fuzospirochetale, în care sînt cuprinse unele stomatite ulceromembranoase, unele faringite, noma, ulcerul cutanat tropical etc., sînt considerate procese infecțioase endogene provocate de anumiți germeni „endogeni" (*Fusobacterium fusiforme spectorum, Treponema dentium* ș.a.), care pot deveni nocivi în urma alterării capacității de rezistență tisulară a gazdei (stări carențiale grave, pelagră, inaniție, leucemie acută etc.).

Unele *afecțiuni ale membranelor mucoase*, unele gangrene ori alte leziuni cu caracter ulceronecrotic pot fi, de asemenea, considerate a fi provocate de germeni „endogeni" aparținînd mai ales grupului *Bacterioides, Bacilus funduliformis, B. fragilis* sau *B. negrescens*, ori de unii streptococi anaerobi *(Str. liquefaciens)*, care se grefează pe un organism-gazdă cu reactivitate locală sau generală alterată.

Maladia periodontală, cauza principală de pierdere a dinților, constă din procese inflamatorii și distructive, subacute sau cronice, interesînd structurile de suport ale dinților (gingia marginală, membrana periodontală etc.), care sînt provocate de exacerbarea florei „endogene" de la nivelul fisurilor din gingie. Această floră de tip predominant fuzospirochetal, mai cuprinde reprezentanți ai genurilor *Actinomyces, Nocardia, Corynebacterium* și diferiți streptococi, care formează mari cantități de plăgi subgingivale la nivelul aparatului dentoperiodontal. Bacteriile ar acționa prin eliberarea de enzime hidrolitice, endotoxine și diferiți metaboliți, care provoacă distrugerea matricei intercelulare a țesutului con-

Scanned with OKEN Scanner

junctiv sau interferă cu anabolismul tisular local, pe un fond de hipersensibilizare față de antigenele plăcii. Deși etiopatogenia afecțiunii este mult mai complexă, se admite că participarea acestei flore de tip „endogen" ar avea o importanță primordială, îndepărtarea ei sistematică putînd preveni instalarea maladiei.

Caria dentară, afecțiune cu caracter distructiv a țesutului dur dentar, este provocată de acțiunea unor bacterii „endogene" aparținînd genurilor *Lactobacillus* și *Streptococcus mutans*, asociate adesea cu *Actinomyces*, *Nocardia* și *Rothia*, care provoacă procese de fermentație *in situ* a hidrocarbonatelor (cu deosebire a sucrozei) din resturile alimentare reținute la nivelul dentiției; produșii acizi rezultați, acționînd asupra dintelui, provoacă demineralizarea smalțului, dentinei sau cimentului, urmată de proteoliză, decalcifiere și, în final, de digestia acestui material acidosolubil. Animalele crescute în mediu *germ free* nu fac carii dentare. Deși procesul infecțios endogen pare să dețină un loc în aparență mai puțin însemnat ca cel exogen în sistemele gazdă—parazit, totuși ponderea lui reală este foarte importantă, nu atît în ceea ce privește implicațiile în clinica umană, cît în cele ce decurg pentru economia generală metabolică a gazdei parazitate.

II. FIZIOPATOLOGIA TRANSPLANTULUI — COMPATIBILITATEA IMUNOLOGICĂ

Unul dintre visele de totdeauna ale medicinii a fost acela de a înlocui celulele, țesuturile sau organele umane uzate sau compromise cu echivalentul lor provenit de la alți indivizi sau de la animale. În acest sens, istoria ne informează că încă din cele mai vechi timpuri tentativele de a transfuza sînge, de a grefa țesuturi sau de a transplanta organe au constituit una din preocupările majore învăluite în mister. Efectuate empiric, fără nici un fundament teoretic, practicile de acest fel declanșau, cel mai frecvent din partea primitorului, reacții biologice vătămătoare: necroza țesuturilor grefate sau a organelor transplantate, iar în cazul transfuziilor sanguine, de cele mai multe ori, moartea bolnavului; în cazuri izolate, izotransfuziile, deși efectuate empiric, erau încununate de succes și succesul era cu atît mai frecvent cu cît gradul de rudenie dintre donator și primitor era mai apropiat.

Cercetările secolului XX au arătat că toate fenomenele biologice consecutive introducerii în organismul primitor a unor celule, țesuturi sau organe străine (respingerea sau acceptarea grefonului, respectiv transplantului) sînt de natură imunologică. Ele permit elaborarea în amănunțime a regulilor care au transformat actul transfuziei de sînge într-o măsură terapeutică banală, eficace și (de cele mai multe ori) lipsită de nocivitate; ele sînt pe cale să elaboreze reguli care vor permite chirurgiei de transplant să capete siguranța pe care astăzi o are chirurgia de exereză.

Introducerea în organism, pe cale artificială, a unor celule, organe sau țesuturi va declanșa reacții de adaptare din partea fiecărui component implicat în reacție, atît din partea organismului receptor, cît și din

partea transplantului, respectiv grefonului. În sens biologic general, se poate considera că transplantarea, respectiv grefarea, reprezintă un tip aparte de reacție dintre un „macroorganism" și un „microorganism". Aceasta explică de ce fiziopatologia transplantului (grefonului) o discutăm în acest capitol referitor la studiul reacțiilor complexe dintre organism și mediu, mai exact de „apărare" contra unui surplus de informație biostructurală.

Reacțiile biologice de care depinde succesul sau insuccesul unei transplantări sînt legate de ceea ce numim astăzi „compatibilitate imunologică", adică de corespondența dintre structura biochimică a țesuturilor donatorului și cea a primitorului de transplant, precum și de reactivitatea sistemului imun al acestuia din urmă. Structura biochimică a proteinelor ce formează celulele, organele transplantate sau țesuturile grefate reprezintă, desigur, elementul hotărîtor al succesului transplantului, respectiv grefei. Este cunoscută raritatea corespondenței structurale perfecte dintre donator și primitor; există mici variații individuale de structură proteică chiar la animalele singeneice (linii „pure") sau la gemenii univitelini, între care există compatibilitate imunologică. La aceste grupe de indivizi, acceptarea transplantului, respectiv a grefei se apropie de 100 %. Înseamnă că nu orice modificare a structurii biochimice a proteinelor tisulare poate fi „sesizată" de SI; pentru a influența compatibilitatea imunologică, modificarea structurii biochimice a unei proteine trebuie să afecteze zona determinantului său antigenic; indiferent dacă modificarea este localizată chiar în zona determinantului sau este localizată la distanță de determinant ea modifică structurile spațiale sau electrice superficiale ale acestuia.

Concluzia: pentru a afecta compatibilitatea imunologică este necesar, pe de o parte, ca modificarea structurii proteice să intereseze neapărat structura biochimică sau sterică a determinantului antigenic și, pe de altă parte, ca modificarea să fie „sesizată" de un SI a cărui capacitate de discriminare genetic determinată este aparent limitată.

A. Structura antigenelor în procesul transplantării

Necesitatea practică de a efectua cu succes și fără pericol pentru primitor transfuzii sanguine, grefe de țesuturi sau transplant de organ a stimulat studiul aprofundat al Ag sau al sistemelor antigenice, care reprezintă substratul biochimic al compatibilității imunologice; numărul celor descoperite este în continuă creștere.

În prezent, numărul de Ag cunoscut este foarte mare. În ciuda acestui fapt, importanța lor pentru practica transferului de celule, țesuturi sau organe este foarte diferită: intensitatea reacției imune declanșate în cazul incompatibilității dintre donator și primitor este foarte variabilă, mergînd de la cvasitoleranță pînă la reacții violente de respingere, care se pot solda cu moartea primitorului. În funcție de intensitatea reacției imune pe care o declanșează la primitor, în cazul incompatibilității imunologice, Ag așa-numite de histocompatibilitate au fost împărțite în „tari" (puternice) și „slabe". Uzual, pentru practica transfuziei a transplantării sau grefării este suficient dacă se ține cont de Ag sau de sistemele

antigenice „tari"; de obicei, cele „slabe" nu declanșează reacții imune a căror intensitate să prezinte vreo importanță practică; ele declanșează, totuși, reacții intense numai dacă Ag este transferat primitorului fie repetat, fie într-o doză neobișnuit de mare, fie dacă primitorul are o susceptibilitate imunologică particulară, individuală, față de Ag transferat.

În practica transplantării de organe sau a grefării de țesuturi, au caracterul „tare" Ag aparținînd sistemelor AB0 și HLA. Ag din sistemul AB0 sînt localizate în cantități variabile pe membranele tuturor celulelor din organism, inclusiv pe membranele hematiilor (vezi p. 127). Ele constituie probabil expresia imunologică a unor proteine funcționale indispensabile pentru eutrofia sau funcția membranelor celulare umane, ca și pentru echilibrul în rețeaua imună. Ag din sistemul HLA nu sînt cuprinse în structura imunologică a hematiei; absența lor este probabil semnificația unei anumite simplificări a structurii sau funcției membranei eritrocitare (lipsită de un anumit grup de proteine, a căror prezență în structura tuturor celorlalte celule umane indică probabil caracterul lor indispensabil). De aceea, ele nu au importanță pentru practica transfuziei. Indicativul HLA *(Human Leucocyte Antigen)* nu reprezintă faptul că ele ar fi specifice leucocitelor, ci numai faptul că au fost decelate inițial la nivelul acestora (de altfel, leucocitele reprezintă și astăzi materialul biologic cel mai la îndemînă pentru identificarea Ag HLA).

Studiul analitic al Ag întîlnite la om și la animale a ridicat problema specificității lor în raport cu individul, specia, organul etc. unde au fost identificate.

1. ANTIGENELE HETEROFILE (UNIVERSALE)

Denumite și Ag Forssman, reprezintă, probabil, proteine cu rol biologic important, care s-au păstrat nemodificate (cel puțin în zona determinantului antigenic) pe o mare distanță a filogeniei. Experiența princeps: în 1911, Forssman a constatat că Ag existente în țesuturile de cobai stimulează elaborarea de Ac capabili de a reacționa cu Ag heterologe, adică cu Ag existente în țesuturile altor specii de animale, de exemplu, cu cele existente în structura eritrocitelor la oaie. Ulterior, astfel de Ag heterofile au fost identificate în organele de cal, cîine, pisică, șoarece, păsări domestice și broască țestoasă; inoculate la iepure, stimulează elaborarea de Ac (hemolizine antioaie). De reținut că:

— inocularea unor omogenate de organe, recoltate de la om, iepure, șobolan, gîscă, porumbel, broască și țipar nu stimulează elaborarea de Ac heterofili;

— Ac heterofili elaborează numai speciile de animale care nu posedă Ac heterofile (de exemplu, omul sau iepurele);

— speciile care conțin Ag Forssman în structura eritrocitelor nu le conțin în structura celorlalte țesuturi sau organe (de exemplu, ovideele). Astfel, inocularea la iepure a unor omogenate de organe recoltate de la oaie (după îndepărtarea hematiilor) nu stimulează elaborarea de hemolizine antioaie;

— substanțe similare Ag Forssman s-au izolat și de la unele bacterii (bacilul dizenteric Shiga, unele salmonelle, pneumococi etc.). Multe din

aceste specii microbiene trăiesc saprofite în organismul omului normal. Ele explică existența hemolizinelor antioaie „naturale" în serul uman;

— Ag heterofile de tip Forssman (indiferent de originea lor) și substanța specifică de grup sanguin A posedă o grupare haptenă comună care le asigură reactivitatea imunologică încrucișată;

— activitatea heterofilă a Ag Forssman se explică prin asemănarea chimică și deci imunologică a unor haptene antigenice de natură lipidică aparținînd unor specii foarte îndepărtate pe scara filogenetică: de la microorganisme, la animale și chiar la plante. Cu cît este mai mare distanța filogenetică între indivizi (specii) cu atît este mai mare disparitatea antigenică, observabilă prin crossreactivitate (tabelul 26.VI) (Myrvik, 1984).

Tabelul 26.VI

Relații filogenetice ale proteinelor din cristalin de la specii animale variate observabile prin crossreactivitate

Ac orientați față de proteinele din cristalin	Proteine din cristalin de la			
	pește	găină	porc	oaie
Pește	+++++	++	−	−
Găină	−	++++	++	+
Porc	−	+	++++	+++
Oaie	−	+	+++	+++

Cu cît relațiile filogenetice sînt mai apropiate cu atît reacțiile de precipitare sînt mai intense (++++ → +++++), spre deosebire de lipsa de apropiere filogenetică în care reacțiile de precipitare sînt nule (−) sau mai slabe (+ → ++).

2. ANTIGENELE DE GRUP

Reprezintă, probabil, expresia imunologică a unor variante biologice corespunzătoare unor structuri importante.

În sistemul LA, numărul de structuri care formează grupul antigenic este mai mare. Numărul de Ag aparținînd acestui grup nu este încă stabilit; la unii indivizi se pot întîlni mai multe Ag diferite aparținînd acestui sistem. De aici concluzia: numărul de grupe LA este foarte mare, cuprinzînd totalitatea combinațiilor posibile ce se pot realiza cu ajutorul Ag individuale din grupa LA.

În sistemul AB0 (tabelul 26.VII), variantele sînt limitate la trei structuri principale, cu greutate moleculară între 200 000 și 1 000 000 daltoni. Ele sînt compuse dintr-un polizaharid și un polipeptid reunite prin legături covalente; polizaharidul (care constituie 85% din masa moleculară) este purtătorul specificității (Kay, 1984), polipeptidul deținînd rolul de suport axial. Pe acest suport sînt atașate, la intervale diferite, un mare număr de lanțuri oligozaharidice; prin structura lor, acestea constituie determinanții specificității antigenice. Pe de altă parte, ele diferă de la o moleculă la alta prin secvența variată a lanțurilor oligozaharidice, cît și

Scanned with OKEN Scanner

prin distanțele inegale dintre lanțurile laterale. Sub acest aspect nu există deosebiri importante de structură chimică între diferite Ag de grup sanguin.

Tabelul 26.VII

Sistemul de grup sanguin AB0

Fenotipul	Ag în țesut sau secreție	Celula reactivă cu reactivul		Aglutinine în ser
		AntiA	AntiB	
O	H	–	–	antiA, antiB
A	H, A	+	–	antiB
B	H, B	–	+	antiA
AB	H, A, B	+	+	nici unul

În cadrul sistemului AB0 există trei Ag: A, B și H; specificitatea lor diferă doar printr-un singur oligozaharid organizat polimeric legat de un precursor comun (fig. 26.6). Aceleași tipuri antigenice există însă și la alte organisme, nonprimate: microorganisme, plante, mamifere etc. (Kay, 1984).

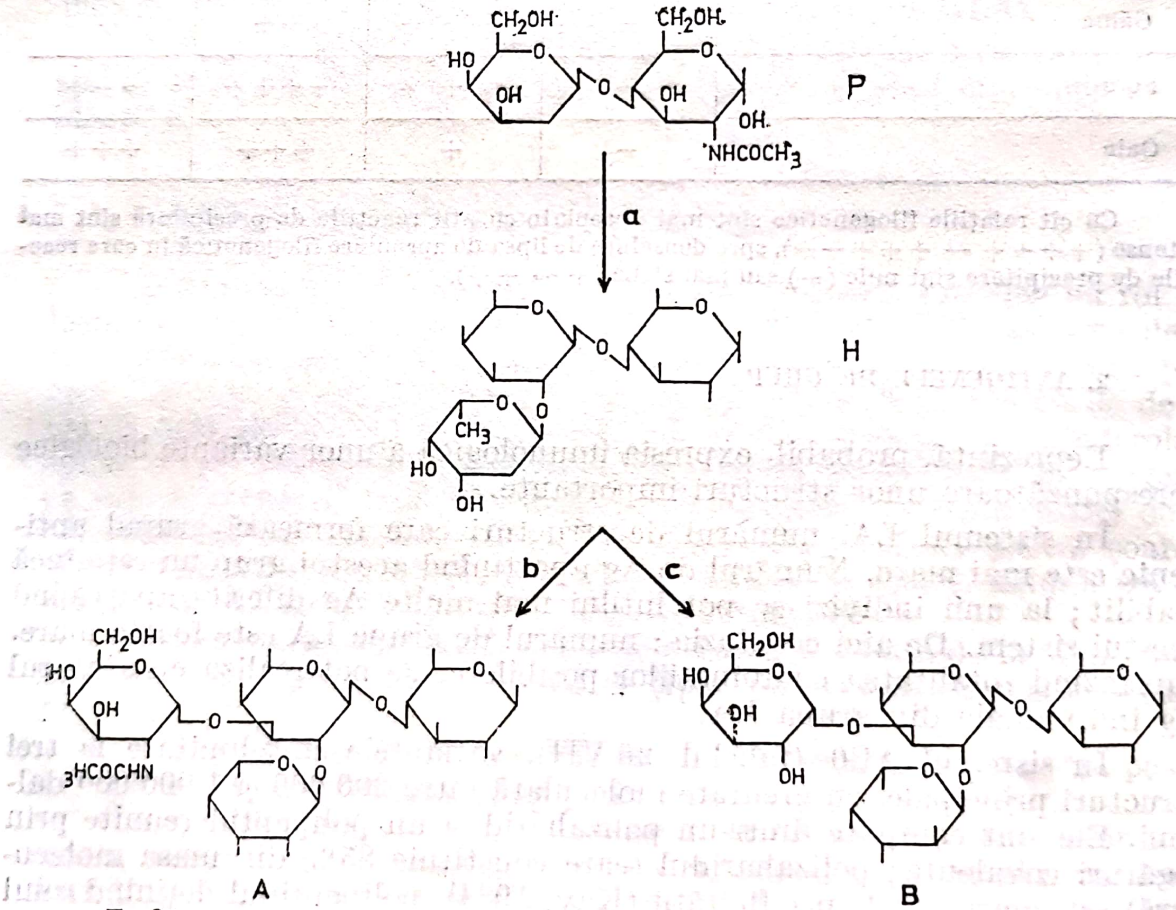


Fig. 26.6. — Structura zahărului terminal al antigenelor de grup sanguin. P = precursor; H = antigenul H al grupului 0; A = antigenul A al grupului A; B = antigenul B al grupului B; a = fucosil transferaza; b = N-acetilgalactosamin transferaza; c = galactosil transferaza (au fost trecute numai modificările care apar prin adăugarea unui nou radical).

Reacțiile postfuzionale AB0. Oamenii normali posedă în ser Ac (izohemaglutinine) dirijați contra Ag de tip AB0, care nu sînt prezenți pe hematiile proprii. Aceste izohemaglutinine sînt de obicei IgM; după unele supoziții, ele sînt elaborate încă din luna a 6-a a vieții intrauterine (Kay, 1984) prin imunizare contra Ag florei intestinale asemănătoare substanțelor de grup sanguin. Această asemănare este atît de mare încît Ac formați constituie o reacție încrucișată cu tipul de eritrocit corespunzător: dacă un individ aparține grupului sanguin A, el va fi tolerant la Ag asemănătoare substanței A, dar va forma Ac capabili de a aglutina globulele roșii B. În același mod, un individ aparținînd grupului 0 va produce anticorpi antiA și antiB. În condițiile unei transfuzii, eritrocitele incompatibile vor fi acoperite de către izohemaglutinine, provocînd reacțiile grave caracteristice șocului hematransfuzional. De cele mai multe ori, transfuzia cu sînge grup 0 se poate face la cei cu grup A sau B.

Formarea de IgM prin imunizare cu Ag A sau B (răspuns timoindependent) nu este valabil și pentru Ag H (grupul 0). În acest din urmă caz se elaborează Ac de tip IgG. Fenomenul are două semnificații:

— semnificația teoretică constă din interpretarea fenomenelor care conduc la formarea diferită de Ig (M, respectiv G) pentru Ag A și B, respectiv H. Această diferență pare a rezulta din lipsa la persoanele de grup A și B a unei cooperări între limfocitul T (cu acțiune anticarrier) și limfocitul B (antihaptenă), față de prezența acestei cooperări la grupul 0 (fig. 26.7).

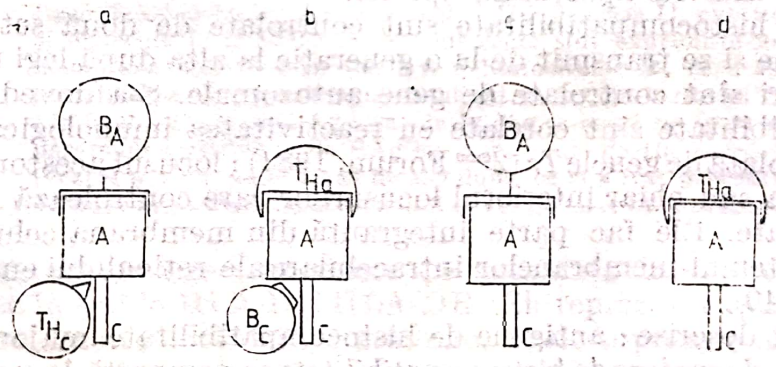


Fig. 26.7. — Mecanisme ipotetice referitoare la răspunsul T dependent față de antigenele de grup sanguin.

a și **b** = răspunsul unui subiect de grup 0 la eritrocitul de grup A, în care limfocitele T și B cooperează pentru a determina un răspuns anticorp antiA și respectiv antiC (A = epitopul specific grupului sanguin A, C = epitopul structurii comune de grup pentru grupele A, B și 0); modelul descrie modalitatea devenită „clasică" de reacție carrier—haptenă. **c** și **d** = răspunsul unui subiect de grup B față de grupul A: din cauza lipsei unui limfocit T antiC nu se poate declanșa răspunsul din partea limfocitului B secretor de anticorpi; din cauza lipsei unui limfocit B antiC limfocitul T antiA nu acționează adecvat.

B_A = limfocit B orientat față de componentul A;
T_{Hc} = limfocit T orientat față de componentul C;
T_{Ha} = limfocit T orientat față de epitopul A.

Scanned with OKEN Scanner

— semnificația practică arată că nu totdeauna transfuzia cu sînge grup 0 la un individ cu sînge grup A sau B este compatibilă; uneori, pot apărea accidente transfuzioanle. Tratamentul: iradierea sîngelui administrat și distrugerea limfocitelor anticarrier.

Imunocompatibilitatea Rhesus. O mamă Rh^- poate fi ușor sensibilizată de către eritrocitele unui făt Rh^+ (cel mai adesea Ag D); sensibilizarea se produce în cursul nașterii primului copil dacă o hemoragie placentară permite trecerea unui mare număr de hematii ale copilului în circulația mamei. În aceste condiții, mama elaborează Ac antiRh care sînt, în marea lor majoritate, IgG capabile de a traversa placenta în cursul unor sarcini ulterioare. Ele reacționează cu Ag D de pe suprafața eritrocitelor fetale, antrenînd distrugerea lor prin opsonizare, respectiv boala hemolitică a noului născut.

3. ANTIGENELE INDIVIDUALE

Reprezintă proteine, probabil, cu rol biologic mai limitat. Ele se referă la o formă diferită (alelică) de Ag codificate de un locus genetic comun. În această categorie intră:

Antigenele de așa-zisă histocompatibilitate, adică Ag situate pe suprafața tuturor celulelor unui individ. Ele nu diferă de la un organ la altul sau de la un țesut la altul, dar diferă de la un individ la altul aparținînd aceleiași specii; diferența este imprimată de linia genetică din care provine fiecare individ aparținînd speciei.

Ag de histocompatibilitate sînt controlate de două seturi codominante de gene și se transmit de la o generație la alta după legi mendeliene; ambele seturi sînt controlate de gene autozomale. S-a dovedit că Ag de histocompatibilitate sînt corelate cu reactivitatea imunologică a organismului, controlată de genele *Ir* (2eme Forum, 1984); locusul acestora este situat în apropierea sau chiar interiorul locusurilor care controlează Ag de histocompatibilitate. Ele fac parte integrantă din membrana celulară și apar pe întreg sistemul membranelor intracelulare ale reticulului endoplasmatic (vezi și p. 140).

Au fost descrise: antigene de histocompatibilitate majore și minore.

Antigenele majore de histocompatibilitate se comportă în reacțiile contra grefelor ca un imunogen puternic. Ele declanșează un răspuns imun care respinge rapid (după 10—14 zile) grefele primare făcute (rejecție primară) la animale ce diferă între ele prin Ag major de histocompatibilitate. Pentru fiecare specie există un singur sistem de Ag de acest fel; la om, a fost denumit HLA, la șoarece H-2, la găină B, la șobolan AgB, la iepure H-1 etc.. fiecare fiind controlat de un locus genetic complex situat pe autozomi. Ag HLA este o glicoproteină genetic controlată de sistemul HLA. Ea este decelată în serul uman asociată sub formă de lipoproteină cu densitate mare (vezi p. 140).

Antigenul Ia este situat pe suprafața limfocitului B și a macrofagului (fig. 26.8). El este implicat în reacția grefă contra gazdă, în cooperarea dintre celulele T și B (ar recepționa semnalele de modulare emise de celulele T) și în fenomenul de „prezentare" a unui Ag, de către macrofag, limfocitului T.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul răspunsului imun la acțiunea diverselor Ag este de origine genetică: gene care controlează răspunsul imun la om sînt situate pe cromozomul 6, în vecinătatea imediată a complexelor de histocompatibilitate majoră clasice (HLA A, B, C); produșii genelor care controlează răspunsul imun ar putea fi Ag de histocompatibilitate. Gene analoge la șoarece sînt, de asemenea, asociate cu complexele de histocompatibilitate murine (H-2). Acestea modifică structura moleculelor de pe suprafața celulară, necesară interacțiunilor între limfocitele T, B și macrofage, care au loc în cursul desfășurării răspunsului imun; structurile la care ne referim (ele însile Ag), denumite Ia (genele lor sînt situate în regiunea Ir a complexului H-2 murin), sînt prezente pe suprafața macrofagelor și a limfocitelor B.

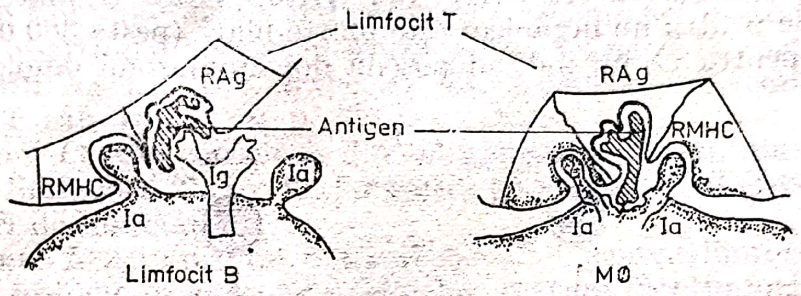


Fig. 26.8. — Rolul moleculelor Ia (MHC clasa II) în recunoașterea antigenică și fenomenul de restricție.

Limfocitul T conține (probabil) doi receptori: pentru antigen (RAg) și pentru glicoproteinele MHC de clasa II, numite și molecule Ia (RMHC). Aceste molecule sînt exprimate pe membrana macrofagelor (MØ) și a limfocitelor B, care au posibilitatea să le prezinte, concomitent cu Ag, limfocitului T. Limfocitul B prezintă Ag legat de Ig (Ag se leagă de Ig prin paratopul haptenic și de RAg cu paratopul de tip *carrier*) (vezi și p. 158). Ag se leagă de MØ după ce el a fost procesat adecvat în lizozomii macrofagului și reexprimat membranar.

La om, Ag analoge sînt situte pe suprafața limfocitelor B; genele lor se găsesc în seriile HLA-D și HLA-DR. Ele reprezintă „placa turnantă" a răspunsului imun; unele sînt ajutătoare, altele supresore ale producerii de Ac, iar altele sînt activate de Ag. Unele pot recunoaște asociația Ag Ia—Ig. Este vorba de o dublă recunoaștere (p. 158) de către doi receptori diferiți situați pe suprafața limfocitelor T: un receptor pentru Ag cuplat cu Ig de pe suprafața limfocitului B și al doilea, Ag Ia, de pe aceeași suprafață (fig. 26.8). Această dublă recunoaștere de către limfocitul T stimulează transformarea blastică a limfocitului B pînă la plasmocitul producător de Ac. La rîndul său, și în cadrul aceluiași răspuns imun, limfocitul T trebuie să fie sensibilizat la acțiunea Ag prezentat de către macrofag. Acesta, în afară de faptul că sensibilizează limfocitul T la acțiunea Ag stimulat, este purtător de Ia care (într-un fel?) prepară Ag pentru a fi „prezentat" limfocitului T. Capacitatea pe care o are limfocitul T de a recunoaște atît structura Ia, cît și Ag, ambele de pe suprafața macrofagului, este probabil importantă, pentru că limfocitul care acționează cu macrofagul corespunzător trebuie să aibă același cod genetic pentru receptorul Ia.

Antigenele minore de histocompatibilitate, studiate la șoarece și notate H1, H3 și H4, se caracterizează prin imunogenitate slabă. Ele declanșează un răspuns imun care respinge în 2—3 luni (rejecția primară) grefele provenite de la animale ce diferă între ele prin Ag minor de histocompatibilitate (rejecția secundară se produce în 10—14 zile). La om, un antigen minor de histocompatibilitate este Ag H—Y.

Cercetarea HLA clasice este mai avansată și sînt cunoscute deja indicațiile și contraindicațiile folosirii anumitor HLA în transplantul de organe. În acest context, un rol important îl are descifrarea genotipului (și fenotipului) unui individ, în perspectiva folosirii ulterioare a transplantului (fig. 26.9). Fiecare organism conține o serie alelică de tipul HLA-A, B, C sau D/DR. Un cromozom (nr. 6) conține o alelă pentru fiecare serie; de exemplu, poate avea HLA-A1, B8, DR2, DR3. Numărul combinațiilor posibile pentru un organism este foarte mare (peste 300 000 de posibilități) și, pentru că un individ posedă doi cromozomi omologi, combi-

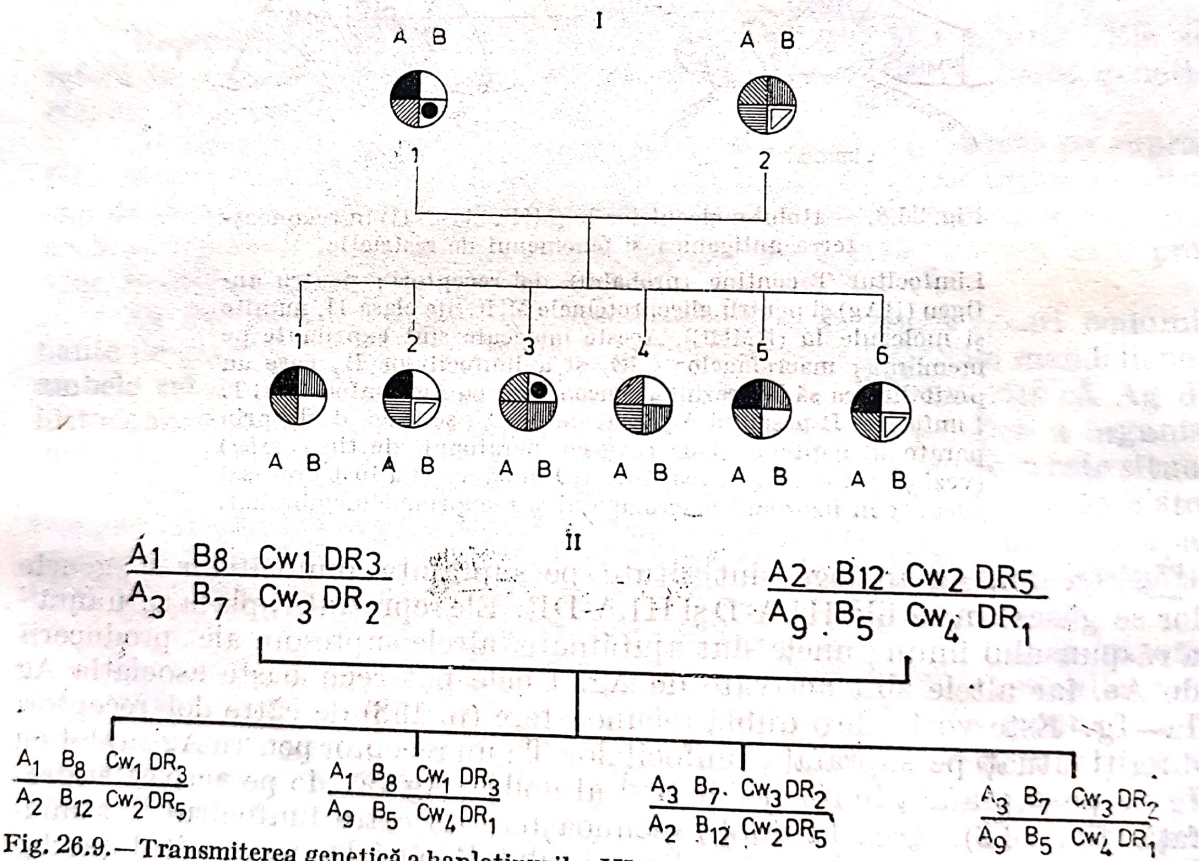


Fig. 26.9.—Transmiterea genetică a haplotipurilor HLA; **I.** de tipul A B, **II.** de tipul A, B, C și D. Conform acestei transmiteri există o șansă ca doi frați din patru să fie identici (doar pentru două dintre HLA), ca, de exemplu (în schema) 1 și 5. Rar există posibilitatea unei rupturi cromozomiale (recombinări), ca, de exemplu, în cazul 6, în care trasmiterea de la părintele 2 s-a realizat încrucișat (numai pentru HLA-A și B).

națiile pot depăși numărul de 40 de miliarde. Este astfel foarte rar (de fapt, imposibil) să se găsească două persoane cu un genotip identic. Transmisia de la genitori se face codominant și în bloc numit haplotip (fig. 26.9), pentru că cromozomii sînt transmiși în bloc; este foarte rară divizarea genelor HLA (la aproximativ 100 de generații). O consecință a acestei

transmisii în bloc este posibilitatea de a reduce sistemul HLA la patru elemente în cadrul unei familii : din doi cromozomi paterni și doi materni nu pot lua naștere, la descendenți, decît patru tipuri de cromozomi. Există deci șansa de 1/4 de a avea în familie un frate cu aceeași structură HLA ; faptul este important pentru alegerea grefelor (Degos, 1980).

Antigenul SD (serological defined) este un Ag de histocompatibilitate ; aloantiserurile, a căror producție o stimulează, produc liza celulelor care poartă Ag.

4. ANTIGENELE SPECIFICE DE SPECIE

Reprezintă, probabil, expresia pe plan imunologic a unor proteine structurale și/sau funcționale indispensabile pentru activitatea biologică a indivizilor aparținînd speciei în cauză. Astfel, numai la limfocitele de șoarece se descriu Ag Ly, Lyt, respectiv TL ; echivalentul acestora la om sînt Ag OKT sau Leu (vezi p. 57).

Antigenul Ly este constituit din cel puțin opt epitopi, din care patru localizați pe limfocitul T (Ly-T), iar restul pe limfocitul B (Ly-B), sau pe ambele tipuri de limfocite.

Antigenul Lyt reprezintă markeri specifici pentru limfocitele T. El nu pare a fi prezent pe suprafața celulelor imature (prelimfocite) (vezi și p. 100). S-au descris patru situsuri care codifică locusuri diferite (Lyt-1, Lyt-2, Lyt-3, Lyt-5).

Antigenul TL constituie un set de aloantigene lipoproteice de diferențiere prezente pe suprafața celulelor mici, majoritatea din cortexul timic. El este prezent și pe suprafața timocitelor normale și leucemice.

5. ANTIGENELE CU SPECIFICITATE DE ȚESUT

Acestea se întîlnesc în organele identice sau omologe ale unor specii diferite și reprezintă proteinele funcționale sau (și) structurale indispensabile funcției organului sau țesutului în cauză. Ele sînt specifice și nespecifice de organ sau țesut.

Antigenele tisulare specifice sînt prezente pe un singur tip de țesut :

Antigenul Lyb (marker antigenic limfocitar) este determinat genetic de patru locusuri distincte : Lyb_4, Lyb_6, Lyb_7, Lyb_8. Din aceștia a fost mai mult studiat primul locus, ale cărui alele (a și b) definesc Ag $Lyb_{4.1}$ și $Lyb_{4.2}$; ultimul se comportă ca un Ag de diferențiere : nu este detectat pe suprafața celulelor-susă, dar este prezent pe suprafața limfocitului B aflat în diferite stadii de maturizare funcțională, adică pe suprafața celulelor antigen reactive, celulelor de memorie și plasmatice.

Antigenele tegumentare. La om sau la unele animale, celulele epiteliale ale tegumentelor, fragmentele de păr și microorganismele antrenate de sebum sau sudoare pot funcționa ca Ag. Ele ar fi responsabile de declanșarea accidentelor întîlnite la indivizii atopici.

Antigenele tumorale (Ag specific de tumoră) sînt componente localizate în interiorul sau la suprafața celulelor tumorale (vezi și p. 117). Ele pot funcționa ca Ag în organismul purtător de tumoră sau pentru orga-

nismul unei specii eterogene. Amintim aici numai cele trei tipuri de Ag specifice sau asociate procesului de transformare malignă : Ag viral asociat cu tumora ; Ag de transplantare asociat cu tumora și Ag oncofetal. Amintim, de asemenea, că pe membrana celulelor tumorale există o varietate de specialități antigenice comune celor prezente în țesutul normal. Este vorba de Ag tisulare specifice care nu induc răspuns imun.

Antigenele tisulare nespecifice sînt caracteristice unui grup de țesuturi. Din această categorie fac parte :

— Ag Pc_1 prezent în splină, ficat, rinichi și creier, pe suprafața plasmocitelor normale și tumorale, dar absent pe suprafața celulelor precursoare ale plasmocitului ;

— Ag Th-1 identificat în timus și creier.

De reținut două noțiuni derivate din cercetările imunologice moderne :

— În grupa Ag cu specificitate de organ (tisulare) nu trebuie incluse unele grupe de Ag a căror denumire este legată de un anumit organ sau un anumit tip celular unde au fost decelate inițial (sau unde sînt studiate cu predilecție din motive practice), deoarece ar putea preta la confuzie. Este vorba de Ag „leucocitare" sau „eritrocitare", din care nici unul decelat pînă în prezent nu este propriu-zis antigen cu specificitate de „organ". În marea lor majoritate, Ag decelate și studiate la nivel eritrocitar și/sau leucocitar sînt antigene cu specificitate de specie sau grup ; un mic număr sînt antigene de tip „individual". În totalitate, acestea se întîlnesc la nivelul altor sau tuturor celorlalte organe și țesuturi ale organismului.

— Dacă noțiunea de Ag de „specie", de „grup", de „organ" etc., pe plan semantic, reflectă o realitate biologică, noțiunea de „histocompatibilitate" reprezintă, fără îndoială, reflectarea acestora pe plan imunologic ; ea desemnează acele Ag care declanșează reacții imune puternice în cazul transplantării unor organe sau grefări de țesuturi imunologic incompatibile, cu efecte nefavorabile asupra evoluției transplantului, respectiv grefonului.

B. Imunopatologia transplantului

A grefa înseamnă a insera un fragment de țesut, organ sau celule izolate (denumite grefon) (tabelul 26.VIII), prelevat de la un animal donator, în organismul unui animal receptor sau primitor în intenția supraviețuirii și a îndeplinirii funcțiilor fiziologice.

A transplanta înseamnă a insera la un receptor un organ în totalitate (denumit transplant), recoltat de un donator, și a-i restabili continuitatea vasculară în intenția supraviețuirii și îndeplinirii funcțiilor fiziologice.

În raport cu relațiile dintre donator și primitor, grefele (transplantele) se împart în :

— homografe (grefe alogenice) : donatorul și primitorul aparțin aceleiași specii ;

— izografe (grefe izogenice sau singeneice) : donatorul și primitorul aparțin aceluiași individ (se transplantează dintr-o regiune a corpului în alta) sau aceleiași linii pure ;

— heterografe (xenografe, xenogenice sau grefe heterospecifice) : donatorul și primitorul aparțin unor specii diferite.

Tabelul 26.VIII

Principalele transplante efectuate în clinică

Transplant	Observații
Renal	cel mai frecvent transplant, cea mai mare rată de supraviețuire (prin imunoincompetența gazdei cu insuficiență renală cronică ?)
Măduvă osoasă	respingere în 25 % cazuri, mortalitate mare (vezi și tabelul 26.IX)
Piele	frecvent autografe, alografele rezistă mai mult la subiecții arși decît la cei normali (prin T_S ?)
Cornee	eficiență mare datorită lipsei de structuri HLA și a unei vascularizații reduse
Pancreas	supraviețuiri de numai maximum 4 ani
Intestin	supraviețuiri de maximum 3 luni
Plămîn	supraviețuiri de pînă la 10 luni
Inimă	supraviețuiri peste 1 an (65 %) și peste 5 ani (45 %)
Inimă — plămîn	rezultate recente încurajatoare
Ficat	rezultate inconstante (mecanism ?), supraviețuiri între 1 lună și 1 an

T_S = limfocit T supresor, ? = problemă necunoscută, controversată ; HLA = antigene leucocitare umane.

În mod normal, între organism și grefă se stabilesc relații care, de cele mai multe ori, determină o incompatibilitate imunologică reciprocă. Pentru a împiedica acest fenomen se intervine terapeutic în scopul modulării reactivității imune a grefei sau gazdei. În acest sens, în fiziopatologia transplantării există reacții naturale și reacții induse artificial.

1. REACȚII NATURALE ÎN PROCESUL DE TRANSPLANTARE

Soarta unui transplant este determinată de relațiile genetice dintre donator și primitor. Grefele ce exprimă identitate genetică (același individ, gemeni univitelini) vor fi *acceptate* ; grefele care exprimă diferențe genetice vor fi *respinse*, adică vor fi distruse. Prin această prismă, relațiile naturale în procesul transplantului pot fi :

— de la gazdă la grefă *(host versus graft reaction* — HvGR) ; acestea se produc în momentul în care gazda este „imunocompetentă", iar grefa este un țesut sau organ (piele, rinichi, plămîn) ;

— de la grefă la gazdă *(graft versus horst reaction* — GvHR) ; acestea se produc dacă grefa conține celule „imunocompetente" (măduvă osoasă

leucocite, splină, celule timice etc.), iar gazda este, de cele mai multe ori, într-o stare de „imunocompetență".

Reacția gazdei contra grefei. Practic, homogrefonul este totdeauna respins de animalul primitor după o scurtă perioadă inițială de acceptare; evoluția fenomenului de respingere poate fi urmărită pe următorul model experimental. Se inseră un fragment de piele recoltat de la un iepure donator în pielea pavilionului urechii altui iepure, primitor; aceluiași primitor i se inseră în pielea urechii controlaterale un autogrefon, tot de piele.

Inițial, evoluția homogrefonului și a autogrefonului este asemănătoare: ambele sînt palide, după 2—4 zile, pe suprafața ambelor apar pete rozate, indice al revascularizației lor. După 4—7 zile, cele două grefoane încep să evolueze divergent;

— culoarea roză a autogrefonului se generalizează și după a 7-a zi devine uniformă; după aproximativ 12 zile, pe suprafața autogrefonului încep să apară fire de păr, pentru ca ulterior să nu mai poată fi deosebit de tegumentele în care a fost inserat;

— homogrefonul dermic devine cianotic (semn de hipoxie locală prin scăderea vitezei de circulație a sîngelui); după 4—5 zile, datorită stazei, microtrombusurilor și creșterii permeabilității capilare (caracteristice hipersensibilității întîrziate), pe suprafața homogrefonului apar puncte brune hemoragice și infiltrații sub formă de manșoane perivasculare, formate din celule de natură limfoplasmocitară, care ulterior disemincază în tot homogrefonul. Spre a 7-a zi se constată exaltarea fugace a mitozelor celulare aparținînd stratului epitelial bazal, în timp ce straturile superficiale se descuamează. După 8—10 zile urmează tromboza vaselor și sistarea mitozelor, după care homogrefonul devine necrotic; histologic, homogrefonul este respins; macroscopic, devine uscat, dur și se detașează cam la 12 zile de la grefare. Deci, excluderea microscopică a homogrefonului o precede pe cea macroscopică. Un al doilea homogrefon, recoltat de la același donator și grefat (după respingerea primului) aceluiași receptor, este respins mai rapid (fenomenul „celui de-al doilea set"); grefele ulterioare sînt respinse din ce în ce mai rapid pînă se ajunge la fenomenul de „grefă albă" (homogrefonul nu primește nici măcar revascularizarea inițială).

Respingerea homogrefelor, respectiv a homotransplantelor este un fenomen imunologic specific indus la receptor de către proprietățile imunogene ale homogrefonului, respectiv ale homotransplantului; efectorii imunologici (moleculari și celulari) elaborați în organismul primitor ajung pe cale sanguină la grefonul (transplantul) pe care-l resping. Se poate spune că sîngele transportă la homogrefon nu viață, ci moarte. Dovezi:

— orice factori capabili de a inhiba proprietățile imunogene ale grefonului sau raporturile imunologice dintre grefon și gazdă favorizează acceptarea homogrefonului (omotransplantului);

— imunizarea prealabilă specifică a primitorului scurtează durata de supraviețuire a homogrefonului (este în fond ceea ce se întîmplă cu fenomenul „celui de-al doilea set" sau cu cel al „grefei albe");

— realizarea unei toleranțe imunologice arificiale la receptor prin iradiere totală, corticoterapie și mai ales chimioterapie (antifolică, radiomimetică, antimetaboliți ai DNA-ului) prelungește durata de supraviețuire a homogrefonului;

— incompetența imunologică a primitorului datorită locului pe care-l ocupă pe scara filogenetică (acceptarea homogrefelor de către anumite nevertebrate), a stadiului său de dezvoltare ontogenetică (organismele embrionare sînt cele mai bune primitoare de homogrefe) sau unui deficit imunologic global permite supraviețuirea homogrefelor;

— imunogenitatea redusă a unor homogrefoane explică acceptarea lor de către gazdă (de ex., osul sau arterele);

— incapacitatea Ag de transplantare, ale grefonului de a stimula SI al gazdei (primitorul posedă el însuși același Ag — gemeni homozigoți,

linii de animale pure, cvasihomozigote — sau nu beneficiază de legături vasculare, limfatice sau orice altă barieră, ceea ce împiedică comunicarea grefonului cu gazda.

Există excepții de la regula generală de respingere a omogrefelor; toate relevă „ruptura" unei anumite verigi a lanțului de reacții proprii imunității. Este vorba de:

— acceptarea homogrefelor de arteră sau os. Explicația: celulele homogrefonului mor, iar trama sa conjunctivă este repopulată cu celule ale donatorului;

— acceptarea homogrefelor inserate în anumite teritorii privilegiate. Ne referim la camera anterioară a globului ocular, la substanța albă a creierului, la veziculele și canalele seminale (absența conexiunilor limfatice sau vasculare, sau a ambelor);

— acceptarea homogrefelor de cornee (sărăcie în Ag de transplant (HLA) și absența conexiunilor vasculolimfatice);

— un caz particular important este reprezentat de către fetus, purtător de Ag paterne implantate în uterul mamei. El reprezintă deci un veritabil homogrefon acceptat de organismul mamei. Acesta, în mod normal, nu imunizează mama contra Ag paterne, nu antrenează respingerea fătului. Explicația: existența unei bariere constituite de stratul trofoplastic al placentei, care împiedică sau stînjenește trecerea efectorilor reacției izoimune de la mamă la făt; bariera însă nu este completă și imunohematologia furnizează exemple în acest sens (vezi și p. 291).

Reacția grefei contra gazdei este cauzată de celule ce aparțin SI unui alt individ decît acela al organismului primitor. Reacția apare în cazul în care primitorul prezintă o reactivitate imună scăzută sau absentă (Göetze, 1981 b).

Există trei situații fiziopatologice în care pot apărea reacții grefă contra gazdă:

— cînd purtătorul este nou-născut, prezintă imunosupresie; forma clinică este boala „runt";

— cînd primitorul este un adult imunoincompetent prin: boală imună, imunosupresie accidentală, medicamentoasă sau experimentală;

— cînd transplantarea se face de la un părinte homozigot la un progenitor (hibrid F_1) heterozigot.

Reacția grefă contra gazdă (GvHR) poate apărea în 8—20 de zile de la injectarea de celule imune. Și în aceste forme, „tăria" reacției (tabelul 26.IX) este dependentă de genele MHC și mHC: poate fi acută (MHC) sau cronică (afectarea numai a mHC).

Mecanismul de respingere a grefei. Transplantul reprezintă aducerea în organism a unor Ag care modifică echilibrul cantitativ al rețelei imune. Este evident că un organism reactiv va răspunde adecvat față de dezechilibrul creat. În acest fel se explică HvGR; dacă organismul este areactiv și dacă grefa este formată din celule ale unui alt SI, ele se vor comporta ca și cum organismul a fost grefat pe un SI integru (reamintim că SI nu este tolerant nici față de propriul organism (p. 280). Astfel că, de fapt, mecanismul respingerii unei grefe este un răspuns pentru reechilibrarea rețelei imune. El se desfășoară conform reactivității sistemului deja descris. Pot exista particularități pentru diferitele organe sau țesuturi trans-

plantate în sensul distrugerii lor prin efectori specifici (cel mai frecvent prin citotoxicitate), dar mecanismul este identic cu elaborarea unei reactivități de tip informațional (vezi p. 123).

Tabelul 26.IX

Severitatea clinică a reacției grefă contra gazdă (modificat după Kamani, 1984)

Grad de severitate	Reacția
I. Blînd	rash (50% din suprafața totală) intestin, ficat — nemodificate
II. Moderat	rash (50—100% din suprafața totală) diaree < 1 000 ml/zi bilirubinemie 3 mg/dl stare generală doar moderat alterată
III. Moderat spre sever	rash (50—100% din suprafața totală) diaree > 1 000 ml/zi bilirubinemie 7—15 mg/dl stare generală marcat alterată
IV. Sever	pielea eritrodermică și/sau descuamare, diaree > 1 000 ml/zi, dureri abdominale sau ocluzie bilirubinemie > 15 mg/dl hipotensiune

Reamintim că în mod normal există limfocite T_C autoreactive (Rosenkrantz, 1985) supresate de celule T_S specifice. Așa se explică de ce chiar în cazul transplantelor singeneice prin scăderea celulelor T_S pot apărea reacții grefă contra gazdă (GvHR).

2. REACȚII INDUSE ARTIFICIAL ÎN PROCESUL DE TRANSPLANTARE

Scopul unui transplant este înlocuirea unei celule, țesut sau organ deficitar cu altele funcționale; pentru că transplantul singeneic, adică transplantul care nu este respins*, se efectuează în condiții extrem de rare și, mai exact, pentru că sînt puține șanse de a-l efectua, majoritatea transplantelor actuale sînt alogrefe (homografe). În aceste condiții, reacția gazdei față de grefă este un fenomen natural frecvent; astfel s-a insistat asupra blocării reactivității imune față de Ag transplantului în exces (non-self). Cu alte cuvinte, s-au căutat mijloace de a supresa efectorii imuni (celulari sau umorali) față de dezechilibrele induse de Ag transplantului.

Imunosupresia poate fi realizată prin:

— mijloace „nespecifice", adică prin diferite droguri care modifică funcționalitatea unui tip celular: glucocorticoizi, ciclosporin (Cs)*

— mijloace specifice: antigene și idiotipuri (anticorpi).

Antigene. S-au folosit Ag ale transplantului pentru a induce supresia:

— dozele mici *(low dose tolerance)* posedă capacitatea de a interfera și bloca activitatea celulelor imune ale gazdei;

* Întreruperea bruscă a administrării de Cs poate duce la GvHR în transplantul singeneic; ipoteza: administrarea de Cs scade activitatea T_H (perturbă „educația" timică?) iar oprirea administrării de Cs generează un fenomen „autoimun" generalizat (Hess, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

— dozele mari *(high dose tolerance)* s-ar părea că au capacitatea de a activa celulele T_s.

Anticorpi (Ig). De exemplu, Ac antiId au fost utilizaţi ca tratament în eritroblastoza fetală în caz de incompatibilitate Rh. Se presupune că aceste Ig se combină cu Ag, formînd CI, precipitante sau blocante ale epitopilor, stimulînd astfel neadecvat reactivitatea celulelor T şi B (scurt-circuitînd funcţionalitatea etapelor I, II şi III ale SI).

Se pare că toate aceste mecanisme nu acţionează decît prin intermediul reţelei imune. Recent s-au pus în evidenţă mecanismele prin care se realizează „toleranţa" indusă în cadrul transplantului; ele au la bază aceleaşi relaţii de tip Id —antiId ale reţelei imune : grefa stimulează limfocitele T singeneice (Id), care în relaţie cu celule supresoare antiId devin inactive (Lancaster, 1985).

BIBLIOGRAFIE

(Cap. 16—26)

„Un medic care citeşte puţin nu poate fi un medic bun".
W. Osler

ABDOU N. I., WALL H., LINDSLEY H. B., HALSEY J. F., SUZUKI T., J. Clin. Invest., 1981, **67**, 1 297—1 304.

ACUTO O., REINHERZ E. L., N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 1 100—1 111.

AHN Y. S., HARRINGTON W. J., MYLVAGANAM R., AYUB J., PALL L. M., Ann. Intern. Med., 1985, **100**, 298—301.

AISENBERG A. C., N. Engl. J. Med., 1981, **304**, 331—336.

AISENBERG A. C., Amer. J. Med., 1983, **74**, 679—685.

AKAMIZU T., ISHII H., MORI T., ISNIHARA T., IKEROBO K., IMUNRA H., *Abnormal TSH Binding Immunoglobulins in 3 Patients with Graves' Disease.* The 7th International Congress of Endocrinology, Quebec, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. 257.

ALLEN J. C., *Immunodeficiencies and Autoimmunity. Immunopathology.* The 6th International Convocation Immunology, Niagara Falls, N. Y., Karger, Basel, 1979, p. 40—44.

ALLISON A. P., *Autoimmune Disease: Concepts of Pathogenesis and Control,* în TALAL N. (ed.), *Autoimmunity. Genetic. Immunologic, Virologic and Clinical Aspects,* Academic Press, New York, 1977, p. 91—139.

ALLISON J. P., LANIER L. L., Nature, 1985, **314**, 107—109.

ALTHAUS B., STAUB J. J., NERI T., RUFF A., MULLER J., BERGER W., *HLA-DR 3 and DRW 6 Possible Prognostic Factors for the Incidence of Hypothyroidism, in Radioiodine Treated Graves-Disease.* The 7th International Congress of Endocrinology, Quebec, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. 93.

ALTMAN A., CARDENAS J. M., HOUGHTEN R. A., DIXON F. J., THEOFILOPOULOS A. N., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1984, **81**, 2 176—2 180.

AMINO N., TANIZAWA O., MORI H., IWATANI Y., YAMADA J., KURACH K., KUMAHARA Y., MIYAI K., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 55, 108—112.

AMIT T., GAVISH M., BARKEY R. J., YOUDIM M.B.H., *Antiidiotypes to PRL Antibodies have PRL-Like Activity and Bind to the PRL-Receptor.* The 7th International Congress of Endocrinology, Quebec, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. 202.

AMMAN A. J., *Immunodeficiency Disorders and Autoimmunity,* în TALAL N. (ed.), *Autoimmunity. Genetic, Immunologic, Virologic and Clinical Aspects,* Academic Press, New York, 1977, p. 479—512.

ANGELETTI R. H., HICKEY W. F., Science, 1985, **230**, 89—90.

ANTOHI S., *Celula, unitate de funcţie şi disfuncţie,* în SARAGEA M.(ed.), *Tratat de fiziopatologie,* vol. I, Edit. Academiei, Bucureşti, 1985, p. 69—111.

ANTOHI S., *Diferenţierea celulară, organogeneza şi anomaliile congenitale,* în SARAGEA M. (ed.), *Tratat de fiziopatologie,* vol. I, Edit., Academiei, Bucureşti, 1985, p. 404—464.

AOKI E., ADACHI H., TORZUKA A., *Autoantibody Against Iodinated Gastrin.* The 7th International Congress of Endocrinology, Quebec, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. 91.

Scanned with OKEN Scanner

ARIKAWA K., ICHIKAWA Y., YOSHIDA T., SHINOZAWA T., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, **60**, 953—959.
ASHERSON G. L., ZEMBALA K., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1982, **392**, 71—89.
ATKINS E., BODEL P., Federation Proc., 1979, **38**, 57—64.
AVRAMEAS S., ANTOINE J. C., TERNYNCK T., PETIT C., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1976, **127 C**, 551—571.
AVRAMEAS S., DIGHIERO G., LYMBERI P., GUILBERT B., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1983, **134 D**, 103—113.
AXELROD L., NEER R.M., KLIMAN B., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, **48**, 279—287.
BACH F. H., ALTER B. J., DUNLAP B., KOLLER B., OROSZ C., ROEHM N., WIDMER M. B., Federation Proc., 1981, **40**, 1 466—1 470.
BACH J. F., *Principles of Immunopathology*, în BACH J. F., SCHWARTZ R. S. (eds.), *Immunology*, John Wiley & Sons, New York, 1982, p. 707—739.
BAINTON D. F., Fed. Proc. 1981, **40**, 1443—1450.
BĂLĂCEANU-STOLNICI C., *Principii și metode de modelare matematică a sistemului nervos*, în ARSENI C. (ed.), *Tratat de neurologie*, vol. I, Edit. Medicală, București, 1979, p. 125—162.
BEACHY J. C., GOLDMAN B., CZECH M. P., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1981, **78**, 6 256—6 260.
BELLOIU D. D., *Metabolismul glucidelor*, în TEODORESCU-EXARCU I. (ed.), *Patologia biochimică*, Edit. Medicală, București, 1974, p. 313—375.
BELLOIU D. D., Viața medicală, 1985, **32**, 149—152.
BENACERRAF B., GERMAIN R. N., Federation Proc., 1979, **38**, 2 053—2 057.
BENACERRAF B., GERMAIN M. I. SY M. S., DORF M. E., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1982, **392**, 301—307.
BERCEANU ȘT., POPESCU E., *Biologia și patologia imunității*, Edit. Medicală, București, 1981.
BERCZI I., NAGY E., ASA S. L., KOVACS K., *The Influence of Pituitary Hormones on Adjuvant Arthritis*. The 7th International Endocrinology, Quebec, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. 200.
BERGIER N., Gaz. Med. de France, 1982, **89**, 1 087—1 097.
BERNHEIM H. A., BLOCK L. H., ATKINS E., Ann. Intern. Med., 1979, **91**, 261—270.
BERNSTORF P. W., J. Kansas Med. Soc., 1982, 365—392.
BHATHENA S. J., GAZDAR A. F., SCHECHTER G. P., RUSSELL E. K., SOEHNLEN F. E., GRITSMAN A., RECAUN L., Endocrinology, 1982, **111**, 684—692.
BLALOCK J. E., SMITH E. M., MEYER W. J. III, Clinics Endocrinol. Metab., 1985, **14**, 1 021—1 038.
BLATTNER F. R., TUCKER P. W., Nature, 1984, **307**, 417—422.
BLIZZARD R. M., *Autoimmunity and Endocrine Disease*, în: WILLIAMS R. H. (ed.), *Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders, Co. Philadelphia, 1981, p. 1 115 — 1 124.
BOCKMAN D. E., BOYDSTON U., BEEZHOLD, D. H., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1983, **409**, 129—144.
BOERU V., BRIESE M. A., OLARIU M., Rev. Roum. Med. Endocrinol., 1983, **21**, 233—241.
BOEYNAEMS J. M., DELESPESSE G., Rev. Med., Brux., 1981, **2**, 803—809.
BOM-VAN NOORLOOS A. A., VAN PEGELS H. G., OERS R. H. J., VAN SILBERBUSCH J., FELTKAMP-VROOM T. M., GOUDSMIT R., ZEIJLEMAKER W. P., VONDEM BORNE A.E.G.K., MELIEF C.J.M., N. Engl. J. Med., 1980, **302**, 933—937.
BONIVER J., SIMAR L. J., DEFRESNE M., P., Rev. Med., Brux., 1985, **6**, 217—220.
BORECKY L., Acta Virol., 1983, **27**, 359—370.
BOTTAZZO G. F., Lancet, 1975, **12**, 97—106.
BOYSE E. A., ABBOT J., Federation Proc., 1975, **34**, 24—27.
BOYSE E. A., CANTOR H., Arthritis Rheum., 1979, **22**, 1 153—1 160.
BRAATEN B. A., SPANGRUDE G. J., DAYNES R. A., J. Immunol., 1984, **133**, 117—122.
BRETSCHER M. S., Science, 1984, **224**, 681—686.
BRIONES-URBINA R., FARID N. R., *The Use of Anti-Idiotypic Antibodies to Study the Interaction of TSH with its Receptor*. The 7th International Congress of Endocrinology, Quebec, Exerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. 534.
BROADUS A. E., *Mineral Metabolism*, în FELIG P. et al. (eds.), *Endocrinology and Metabolism*, McGraw-Hill, New York, 1982, p. 963—1 079.
BROSTOFF J., BOR S., FEIWEL M., Lancet, 1969, **11**, 177—181.
BROWN M. S., GOLDSTEIN J. L., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1980, **76**, 3 330—3 334.
BURMAN K. D., BAKER J. R., Endocrine Rev., 1985, **6**, 183—232.
BUTLER J. L., FALKOFF R. J. M., FAUCI A. S., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1984, **81**, 2 475—2 478.

Scanned with OKEN Scanner

CAHILL G. F., McDEVITT H. O., N. Engl. J. Med., 1981, **304**, 1 454—1 456.
CANTINIEAUX-MAGREZ B., DE MAERTELAERE-LAURENT E., HARIGA-MULLER C., FONDU P., Rev. Med., Brux., 1984, **5**, 661—669.
CANTOR H., GERSHON R. K., Federation Proc., 1979, **38**, 2 058—2 064.
CARPENTIER J. L., FEHLMANN M., VAN OBBERGHEN E., GORDON P., ORCI L., *Morphological Aspects and Physiological Relevance of Insulin Receptor Internalization and Recicling*. The 7th International Congress of Endocrinology, Quebec, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, Abstr. S 63.
CARROLL M. C., CAMPBELL R. D., BENTLEY D. R., PORTER R. R., Nature, 1984, **307**, 237—241.
CATES K. L., Amer. J. Med., 1983, **75**, 19—25.
CAZENAVE P. A., ROLAND J., PETIT-KOSKAS C., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1983, **134 D**, 7—19.
CEBRA J. J., CEBRA E. R., CLOUGH E. R., FURHRAM J. A., KOMISAR J. L., SCHWEITZER P. A., SNANIN R. D., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1983, **409**, 25—38.
CEREDIG R., LOWEMTHAL J. W., NABHOLZ M., MACDONALD H. R., Nature, 1985, **314**, 98—100.
CHEN Y. H., GASCOIGNE N.R.J., KAVALER J., LEE N. E., DAVIS M. M., Nature, 1984, **309**, 322—326.
CHERVENAK R., MOORHEAD J. W., COHEN J. J., J. Immunol., 1985, **134**, 695—698.
CHIMION D., *Apărarea imună*, în SARAGEA M. (ed.), *Fiziopatologie*, vol. II, Edit. Academiei, București, 1982, p. 68—137.
CHIN Y. H., CAREY G. D., WOODRUFF J. J., J. Immunol., 1982, **129**, 1 911—1 915.
CHIOREAN M., *Imunobiologie pentru chirurgi și anesteziologi*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
CIUGARIN-BRĂILOIU M., Viața medicală, 1985, **32**, 197—208.
CLAMAN H. N., Ann. N. Y. Acad. Sc., 1982, **392**, 291—299.
CO M. S., GAULTON G. N., FIELDS B. N., GREENE M. I., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1985, **82**, 1 494—1 498.
COHEN D. J., LOERTSCHER R., RUBIN M. F., TILNEY N. L., CARPENTER C. B., STROM T. B., Ann. Intern. Med., 1984, **101**, 667—682.
COHEN I. R., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1984, **135 C**, 400—402.
COHEN I. R., WEKERLE H., *Autoimmunity, Self-recognition and Blocking Factors*, în TALAL N. (ed.), *Autoimmunity*. Academic Press, New York, 1977, p. 231—275.
COHEN J., J. Roy. Soc. Med., 1983, **76**, 508—513.
COLLINS M.K.L., GOODFELLOW P. N., SPURR N. K., SOLOMON E., TANIGAWA G., TANEGAWA S., OWEN M. J., Nature, 1985, **314**, 273—274.
COMȘA J., LEONHARDT H., WEKERLE H., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 1982, **92**, 115—191.
COOKE A., LYDYARD P. M., ROITT I. M., Lancet, 1984, **II**, 723—725.
COOMBS R.R.A., GELL P.G.H., *Classification of Allergic Reactions Responsable for Clinical Hypersensitivity and Disease*, în GELL P.G.H., COOMBS, R.R.A. (eds.), *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell Sci.Publ., Oxford, 1968, p. 575—596.
COOPER M. D., HABER P., GATHINGS W. E., MAYUMI M., KURITANI T., BRILES D. E. Ann. N. Y. Acad., 1983, **409**, 461—485.
COUTINHO A., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1980, **131 D**, 235—253.
COUTINHO A., BANDEIRA A., BJORKLUND M., FORNI L., FORSGREN S., FREITAS A.A., GULBERG, M., HOLMBERG D., IVARS F., LARSSON E. L., LEANDERSSON T., MARTINEZ A.C., PETTERSSON S., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1983 , **134 D**, 93—102.
CRANSTON W. I., Federation Proc., **38**, 49—51.
CUNLIFE W. J., HALL R., Brit. J. Dermatol., 1969, **81**, 877—890.
CUNNINGHAM A.J., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1976, **127 C**, 531—549.
CUNNINGHAM—RUNDLES C., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1983, **408**, 462—477.
CURTISS L.K., EDGINGTON T.S., J. Immunol., 1981, **126**, 1008—1012.
CURTISS L. K., EDGINGTON T.S., J. Immunol., 1981, **126**, 1382—1386.
DAHLEN S.E., HEDQVIST P., HAMMARSTROM S., SAMUELSSON B., Nature, 1980, **288**, 484—486.
DANDONA P., Brit. Med. J., 1979, **1**, 374—382.
DARDENNE M., BACH J. F., Rev. Med., Brux., 1985, **6**, 239—242.
DE AIZPURUA H. J., UNGAR B., N. Engl. J. Med., 1985, **313**, 479—483.
DEFRESNE M. P., BONIVER J., Rev. Med., Brux., 1985, **6**, 227—229.
DEGOS L., *Elémentes d'immunogenetique*, în CHARPIN J. (ed.), *Allergologie*. Flammarion Medicine, Paris, 1980, p. 95—105.

Scanned with OKEN Scanner

YANG D., OYAIZU Y., OYAIZU H., OLSEN G. J., WOESE C. R., Proc. Natl. Acad. Sci., USA,. 1985, **82**, 4 443—4 447.
YOSHIZAKI K., KAKAGAWA T., KAIEDA T., MURAGUCHI A., YAMAMURA Y., KISHIMOTO T., J. Immunol., 1982, **128**, 1 296—1 301.
ZADEH L. A., *Noțiunile de sistem, subsistem și stare în teoria sistemelor*, în ZADEH L. A., POLAK E. (eds.), *Teoria sistemelor*, Edit. Tehnică, București, 1973.
ZARNEA G., *Tratat de microbiologie generală*, vol. II, Edit. Academiei, București, 1984.
ZATZ M. M., OLIVER J., SAMUELS C., SKOTNICKI A. B., SZIEIN M. B., GOLDSTEIN A.L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1984, **81**, 2 882—2 885.
ZOUALY M., EYQUEM A., Ann. Immunol. Inst. Pasteur., 1983, **134C**, 377—391.
ZOUMBOS N. C., GASCON P., DJEU J., TROST S. R., N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 257—265.

*** Anonim., Lancet, 1984, I, 774—775.
*** Buletin OMS, Raport tehnic, 1978, **630**.
*** Dicționar enciclopedic de imunologie (DEI), Edit. științifică și enciclopedică, București, 1981.
*** Dicționarul explicativ al limbii române (DEX), Edit. Academiei, București, 1975.
*** 2 ème Forum d'Immunologie. I. R Genes., Ann. Immunol. Inst. Pasteur, 1984, **135**, p. 379—423.

ADDENDA

AVDHYA T., KROON D., HEAVNER G., VIAMONTES G., GOLDSTEIN G., Science, 1986, **231**, 997—999.
AVRAMEAS S., În *14 ème Forum d'Immunologie*, Ann. Inst. Pasteur, Immunol., 1986, **137 D** (Jul.-Aug.).
BACH J.-F. (ed.), *Immunologie*, Flammarion Médicine, Paris, 1986.
BOWERN N., RAMSHAW I. A., CLARK I. A., DOHERTY P. C., J. Exp. Med., 1984, **160**, 1532—1543.
BUMP N. J., LEE J., WLEKLIK M., REICHLER J., NAJJAR V. A., Proc. Natl. Acad. Sci., S.U.A., 1986, **83**, 7187—7191.
CHAOUAT G., La recherche, 1986, **17**, 570—584.
COSTAGLIOLA J., Agressologie, 1984, **25**, 1287—1290.
DUPONT A. G., SOMERS G., VAN STEIRTEGHEM A. C., WARSON F., VANHAELST L., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984, **58**, 654—658.
ELDREDGE N., New Sci., 1986, **110**—*1511*, 54—57.
FELDMANN M., La recherche, 1986, **17**, 692—699.
HESS A. D., HORWITZ L., BESCHORNER W. E., SANTOS G. W., J. Exp. Med., 1985, **161**, 718—730.
KELLER E. F., New Sci., 1986, **110**—*1515*, 54—57.
MILANESE C., RICHARDSON N. E., REINHERTZ E. L., Science, 1986, **231**, 1118—1122.
MILSTEIN C., Science, 1986, **231**, 1261—1268.
MÜLLER U., JONGENEEL C. V., NEDOSPASOV S. A., LINDHAL K. F., STEINMETZ M., Nature, 1987, **325**, 265—267.
ROEHM N. W., LEIBSON H. J., ZLOTNIK A., KAPPLER J., MARRACK P., CAMBIER J.C., J. Exp. Med., 1984, **160**, 679—680.
ROBERTSON M., Nature, 1986, **322**, 110—111.
SCOTT A., New Sci., 1986, **109**, *1491*, 42—45.
THOENE J. G., *Disorders of amino acid metabolism*, în STEIN J. H. et al. (eds.), *Internal Medicine*, Brown, Co. Boston, 1983, p. 1874—1883.
VAN FÜRTH R., SLUITER W., J. Exp. Med., 1986, **163**, 474—479.
* * * Buletin OMS, Raport tehnic, 1986, **64**, 635.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA VI

Alte mecanisme homeostatice de apărare — adaptare la mediu

Scanned with OKEN Scanner

Introducere

Structura vie este supusă unui proces de continuă reînnoire şi sinteză, sursa materială a acestui proces fiind situată, în sens topografic, în afara structurii vii, în afara selfului, în mediu. Acest proces esenţial pentru desfăşurarea funcţiilor vitale include *ipso facto* şi posibilitatea acţiunii asupra/sau pătrunderii în organism a unor elemente din mediu (exprimat cibernetic, a unor mesaje şi programe), pe care acesta nu le poate suporta sau asimila; aceste elemente capătă astfel caracterul de perturbare, de modificare funcţională sau structurală (în limbaj cibernetic: bruiaj), într-un cuvînt devin noxă.

Pentru a se păstra netulburată identitatea de structură şi funcţie a organismului, în cursul evoluţiei biologice s-au elaborat mecanisme de apărare din ce în ce mai perfecţionate, începînd cu barierele biologice, enzimatice şi imunologice şi terminînd cu cele mai complexe mecanisme de apărare: inflamaţia, hemostaza, durerea, reacţia febrilă etc. Nivelul la care acţionează aceste mecanisme este multiplu: piele, mucoase, spaţiu intracelular, sînge, limfă, umori, membrană celulară şi citoplasmă; membrana nucleară reprezintă ultima barieră menită să protejeze mesajul genetic. După cum s-a arătat, mecanismele prin care se realizează apărarea includ modalităţi care diferă în funcţie de nivelul topografic la care acţionează noxele, de caracteristicile lor, de treapta de evoluţie şi de capacitatea de adaptare la mediu a organismului în cauză.

Indiferent de toţi aceşti parametri, mecanismele de apărare pot fi specializate sau nespecializate şi în raport de factorul perturbant, specifice şi nespecifice; primele intră în categoria reacţiilor imunobiologice, iar ultimele realizează ceea ce fiziologia elasică numeşte rezistenţă (nespecifică). Ambele se corelează şi se intercondiţionează într-o succesiune uneori atît de greu de descifrat, încît de multe ori devine imposibilă delimitarea lor; la aceasta se adaugă participarea lor la o serie de mecanisme complexe de tipul febrei, hemostazei etc. Luînd însă de bază un model concret în care se realizează apărarea organismului împotriva noxelor, în această secţiune, care debutează cu analiza cibernetică a relaţiilor dintre om şi ambianţă, vom descrie trei niveluri de apărare şi/sau adaptare: durerea, antrenamentul şi oboseala.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 27

Analiza cibernetică a relațiilor dintre om și ambianță

„Caracterul cel mai pregnant al modului de mișcare chimic în condiții biologice îl constituie *programarea*"

T. Caba

Generalități. Organismul poate fi privit ca un sistem deschis, organizat, care se autoreglează în interacțiune cu mediul înconjurător. El se caracterizează prin schimb de substanțe, energetic și informațional permanent cu lumea exterioară, întreaga lui existență fiind integrată și subordonată acestui schimb. Menținerea integrității sistemului nu este posibilă decît dacă posedă mijloace care să controleze procesele sale interne în funcție de relațiile cu mediul, ce tinde în permanență să dezechilibreze sistemul. Conceptul de homeostazie ne permite înțelegerea proceselor care intervin în corectarea și restabilirea echilibrului dinamic al organismului cu ambianța. Noțiunea modernă de homeostazie în procesele de adaptare umană semnifică nu numai menținerea constanței mediului intern, dar și menținerea constanței energetice, a capacității de muncă, a autocontrolului conștient și a relativei independențe față de mediu (Prosser, 1970). Evoluția mecanismelor homeostazice se caracterizează, printre altele, prin trecerea de la restabiliri automate ale echilibrului la adaptări induse de semnalele tulburărilor, ajungîndu-se pînă la acțiuni conștiente de prevedere și de împiedicare a acțiunii factorilor perturbatori. Dacă într-o primă etapă, necesitatea este cea care dirijează organismul, ulterior intervine „învățarea". După Stagner, „homeostazia dinamică" se dezvoltă din cea fiziologică ca rezultat al învățării.

Ca orice sistem cibernetic, sistemul uman, rămînînd deschis față de schimburile energetice și informaționale cu mediul, se „închide" din ce în ce mai mult în ceea ce privește sarcinile de reglare și echilibru. El își elaborează evolutiv propria sa „formulă homeostazică" pe care tinde să și-o conserve activ. Programele operaționale speciale elaborate în cadrul acestei formule constituie un instrument antientropic subordonat sarcinilor conservării homeostaziei. Numărul programelor realizabile este determinat de corelațiile dintre elementele sistemului. Din toate programele posibile se realizează acelea pentru care se creează condiții potrivite în urma corelațiilor sistemului dat cu lumea înconjurătoare. Una dintre particularitățile acestor programe este aceea de a reduce aportul informațional, datorită limitelor sistemului nervos în privința posibilităților de prelucrare a datelor, prin diferențierea informației relevante de cea irelevantă. Aceasta înseamnă o posibilă „cîntărire" a anumitor informații pe baza experienței anterioare, ontogenetice și filogenetice (Rioch, 1979).

În afară de *programe* și, împreună cu ele, *organizarea* reprezintă însușiri definitorii ale sistemului.

Organizarea reprezintă o caracteristică esențială a organismului viu, însă modelul ei se poate schimba, devenind mai mult sau mai puțin eficient. Analiza gradului de eficiență al acestei organizări ne va permite

înțelegerea limitelor dintre fiziologic și patologic. Această analiză implică relevarea unor coordonate de circumscriere cu valoare operațională pentru înțelegerea fenomenului de oboseală, care se stabilesc pe baza următoarelor criterii : raportul dintre sistem și mediul ambiant ; poziția sistemului față de factorul timp ; coeficientul de complexitate al sistemului ; natura dependenței dintre mărimile de ieșire și cele de intrare (factorii de solicitare și de încărcare) ; factorii de instabilitate a sistemului (tulburări patologice).

I. RAPORTUL DINTRE SISTEM ȘI MEDIUL AMBIANT

Capacitatea de muncă depinde de echilibrul dintre om și ambianță. Ea nu poate fi concepută numai în termeni de forță fizică, reglare cardiacă, aprovizionare cu oxigen, ci și în termeni de procese informaționale. În situațiile zilnice, eficiența umană este limitată, în special, de durata și numărul situațiilor incerte, al deciziilor, sau de numărul și viteza cu care sînt prelucrate informațiile (Wellford, 1973). Optimul capacității de muncă poate fi exprimat în condiții în care solicitarea umană are o intensitate medie, dar aprecierea acestui nivel este în funcție de un număr de variabile care trebuie analizate.

Activitatea umană organizată depinde de tonusul cerebral, iar acesta este, la rîndul său, dependent de stimulii externi care au două funcții principale : informarea și activarea. Comportamentul organizat depinde de nivelul activării, iar între activare și eficiență se stabilește o corelație în formă de U inversat. De la o activare scăzută pînă la un punct optim, nivelul de eficiență crește în funcție de creșterea nivelului activării ; depășirea punctului optim determină o modificare a relației în sensul că orice creștere suplimentară a activării produce o scădere a eficienței. Stimularea perceptuală, incertitudinea, anxietatea, situațiile conflictuale tind să crească nivelul activării, în timp ce monotonia, uniformitatea, anticiparea și concordanța tind să o scadă. Cercetările fundamentale ale lui Moruzzi și Magoun (1949), Jasper (1953) și alții au demonstrat că starea de veghe și tonusul cortical sînt dependente de sistemul reticular activator. Orice stimulare care depășește pragul excitabilității receptorilor are un dublu efect : declanșarea unui proces de excitație care se propagă de-a lungul căii aferente, respectiv transmiterea unui mesaj specific către cortexul cerebral, și simultan modificarea stării funcționale a întregului cortex prin intermediul formațiunii reticulate (proces pus în evidență de desincronizarea activității bioelectrice corticale). Stimularea *sistemului reticular activator* produce, de asemenea, modificări cu caracter ergotrop vegetativ, dînd posibilitate organismului să se pregătească pentru înfruntarea vicisitudinilor ambianței și să cheltuiască energie. Dacă stimularea aferentă este redusă, activitatea sistemului reticular activator scade, fiind însoțită de somnolență, somn și sincronizare corticală. Pe plan comportamental, monotonia favorizează instalarea senzației de somnolență, considerată de mulți autori ca oboseală. Această stare, interpretată ca o consecință a reducerii impulsurilor aferente, poate să dispară în prezența unui eveniment neașteptat, a schimbării acti-

vităţii monotone. Aceste fenomene constituie cauza pentru care unele teste de investigare a oboselii nu sînt concludente.

Activarea difuză cerebrală nu se produce numai ca urmare a stimulării aferente periferice. Bremer (1953) a arătat că stimularea directă limitată la nivelul cortexului cerebral produce activarea difuză a creierului, iar circuitul prin care se propagă impulsurile nervoase de la scoarţa cerebrală trec tot prin intermediul formaţiunii reticulate (circuit activator corticoreticulocortical). Această modalitate explică mecanismul prin care scoarţa cerebrală participă la întreţinerea propriei sale vigilităţi şi sugerează mecanismul fixării şi menţinerii atenţiei voluntare; sugerează, de asemenea, mecanismul unor situaţii întîlnite în unele activităţi productive repetitive, cu ritm impus sau monoton. Dezactivarea treptată vine în contradicţie cu necesităţile menţinerii randamentului productiv; muncitorul combate această situaţie conflictuală prin autoactivări care necesită cu timpul eforturi voliţionale, adesea urmate de un maxim disconfort. Se înţelege, astfel, necesitatea pauzelor scurte şi frecvente în acest tip de activităţi.

În plus, efectele activatoare de origine reticulată formează obiectul unui control inhibitor corticoreticulat. Prelungirea sau intensificarea stimulării reticulate duce la limitarea impulsurilor activatoare, ca rezultat al intervenţiei unui feedback negativ corticoreticulat. Scoarţa cerebrală joacă rolul de moderator al influenţei etajului subcortical asupra proceselor superioare care se desfăşoară la nivelul său. Un al doilea feedback negativ îşi are originea în sectorul bulbar al trunchiului cerebral, avînd efecte inhibitorii asupra formaţiunii reticulate mezencefalice.

Numeroase variante experimentale au permis obţinerea unor efecte facilitatoare sau inhibitoare dependente de interacţiunea dintre nivelul funcţional şi intensitatea încărcării sistemului reticular activator. Existenţa unor limite ale capacităţii funcţionale a structurii neuronale care reproduce ritmul stimulărilor senzoriale pe electroencefalogramă se exprimă prin faptul că înăuntrul acestor limite stimularea sistemelor activatoare facilitează potenţialele evocate. Amplitudinea potenţialelor creşte, potenţialele devin regulate şi sincrone cu ritmul stimulării. Depăşirea limitelor funcţionale se produce: în cazul în care stimularea directă sau indirectă are loc pe fondul unei activări aflate în punctul optim; în cazul în care creşte intensitatea excitaţiei; în cazul sumării a două sau mai multe modalităţi de stimulare senzorială.

În trecerea de la somn la veghe şi invers au loc modificări globale ale tonusului cerebral. În cursul acestor modificări, supraadăugarea unui stimul activator produce răspunsuri care diferă în funcţie de substratul funcţional pe care cade (Dill, 1962).

Aceste date sugerează că oboseala fiziologică poate să apară pe două căi (Grandjean, 1970):

— activitatea corticală poate slăbi prin intervenţia preponderentă a sistemelor inhibitoare (funcţie inhibitoare activă). Această situaţie apare atunci cînd nivelul aferenţelor este prea ridicat pe căile corticoreticulate şi sistemul de activare este inhibat, avînd drept consecinţă reducerea excitaţiei nespecifice a cortexului;

— activitatea corticală poate să scadă ca rezultat al unui *input* senzorial redus sau al unui feedback corticofug mai scăzut (funcţie inhibitorie pasivă).

În acest context, oboseala fiziologică, considerată curent ca o diminuare a capacităților psihofiziologice, avînd ca substrat funcțional fenomene de inhibiție, poate fi privită, de fapt, ca o reacție adaptativă homeostazică a organismului la o stimulare ai cărei parametri de bază sînt intensitatea și timpul de acțiune.

Organismul fiind un sistem dinamic, valoarea parametrilor de stimulare este relativă; un stimul optimal la un moment dat își poate modifica caracterul în funcție de nivelul funcțional asupra căruia acționează.

Pe plan comportamental, oboseala fiziologică se traduce prin diverse forme de dezorganizare a activităților. În cadrul sistemului ea apare ca manifestarea unei „stări critice" cu rol de semnal menit să reorienteze întregul cîmp al variabilelor comportamentale. Descreșterea atenției, lentoarea gîndirii, scăderea motivației, reducerea performanțelor fizice și mintale sînt cîteva din simptomele vieții de relație care marchează la nivelul stării de conștiență necesitatea restructurării adaptative a sistemului. În cazul monotoniei, organismul încearcă să evite privarea de stimuli prin căutarea de noi aferențe stimulatoare, în timp ce în cazul supraîncărcării încearcă să obțină o „sărăcire" a stimulării sau se îndreaptă către repaus.

Cînd organismul nu este capabil sau nu are condițiile care să-i permită această autoreglare, apare o situație de stress. La o serie de subiecți se realiza o substimulare prin efectuarea timp de trei ore a unei probe monotone de vigilență vizuală. În perioada de suprastimulare, avînd aceeași durată, subiecții erau expuși concomitent la stimuli vizuali și auditivi la care trebuiau să răspundă cu o normă ridicată de selectivitate. Ambele situații au fost apreciate de subiecți ca fiind la fel de neplăcute. Atît substimularea, cît și suprastimularea provoacă o creștere semnificativă a catecolaminelor (adrenalină și noradrenalină) în comparație cu o situație de control. Revenirea la o situație în care subiectul poate stăpîni și controla influențele ambianței determină o reducere a eliberării de adrenalină.

Evoluția oboselii de la fiziologic spre patologic (spre durere) este sugerată de descrierea fazelor succesive de oboseală caracterizate de Schmidtke (1969):

a) în formele incipiente oboselii, primele semne sînt tulburările benigne ale zonei funcționale solicitate de activitatea efectuată;

b) cînd tulburările sînt la nivelul stării de conștiență se ajunge la un grad mai accentuat de oboseală. În acest moment, deși randamentul global nu a scăzut încă, încep să apară unele fluctuații. Acestea sînt considerate ca reflectînd tendința individului de a compensa o scădere a eficienței printr-o stimulare a voinței;

c) urmează o fază cînd performanța prezintă o tendință clară de scădere. În această fază sînt perturbate și alte funcții decît cele solicitate primar, avînd semnificația unei desfășurări neconvenabile a proceselor centrale. Această fază este considerată oboseală globală;

d) dacă activitatea nu este întreruptă în cursul fazei precedente, survin perturbări profunde ale echilibrului funcțional, care se traduc la nivel comportamental prin modificări calitative ale structurii personalității, prezentînd numeroase similitudini cu unele sindroame psihopatologice.

Simptomele apărute în fazele a) și b) pot fi combătute, în general, prin pauze intercalate rațional între perioadele de lucru. Simptomele apărute în faza c) necesită perioade mai lungi de recuperare; ele sînt considerate

acceptabile numai la sfîrşitul timpului de muncă. Faza d) trebuie considerată inadmisibilă, putînd implica modificări patologice.

Deşi schema menţionată poate fi apreciată ca foarte sumară, este utilă în înţelegerea modificărilor dinamice induse de o încărcare prelungită.

Nu toţi autorii sînt de acord cu încadrarea oboselii în schema prezentată. Astfel, Cameron (1973) consideră că multe din efectele oboselii asupra performanţei pot fi mai bine caracterizate prin termeni de „inhibiţie reactivă", proces care dispare după odihnă. După acest autor, inhibiţia reactivă nu constituie o adevărată oboseală; termenul de oboseală ar trebui să fie rezervat pentru a desemna numai efectele cronice care nu au răspuns la procesele normale de odihnă şi recuperare. Această opinie este asemănătoare cu cea a lui Bartley şi Chute (1947), care au susţinut, încă în urmă cu peste 30 de ani, că adevărata stare de oboseală nu se identifică decît cînd individul devine incapabil să obţină recuperarea completă în procesul normal de odihnă, recreere şi somn, situat între expuneri succesive la circumstanţe suspecte de a produce oboseala. Durata perioadei necesare revenirii indicatorilor fiziologici şi psihologici la un nivel normal de activare poate constitui un indice al severităţii oboselii.

În condiţiile în care modul de viaţă este tulburat prin amploarea solicitărilor şi consecutiv insuficienţa refacerii apare o situaţie cronică de stress. În această accepţiune, oboseala cronică este privită ca un răspuns generalizat la situaţii stressante pe o perioadă mai îndelungată de timp, cu efecte ce pot fi acute şi cronice. Existenţa stării de stress este atestată de mobilizarea mecanismelor biologice de alarmă şi mai puţin de modificările randamentului (Appley şi Trumbull, 1967).

Tulburările cronice determinate de aceste procese sînt de acelaşi tip cu cele întîlnite în studiul răspunsului la stress în general, fiind nespecifice.

II. POZIŢIA SISTEMULUI FAŢĂ DE FACTORUL TIMP

Omul face parte din categoria sistemelor cu organizare dinamică ale căror comportamente variază în funcţie de timp. Celulele nervoase, glandulare, digestive etc. prezintă variaţii de activitate periodice şi previzibile, care pot fi reprezentate ca nişte funcţii sinusoidale cu un maximum şi un minimum, funcţional despărţite printr-un interval de 12 ore. Repartizarea vîrfurilor diverselor variabile fiziologice nu este întîmplătoare, ci formează un complex armonios care constituie structura temporală a organismului sau *ritmul circadian*. Ritmul circadian normal se bazează pe un sistem multioscilator cu sincronizare internă care are un caracter ereditar. În timpul unei izolări prelungite, fără repere de timp şi în condiţii de mediu neschimbate, subiecţii umani dezvoltă cicluri fiziologice şi de somn independente de mediu (desincronizate extern). La subiecţii izolaţi experimental în peşteri adînci, perioadele ciclurilor devin mai mari sau mai mici de 24 de ore, astfel încît fazele (nivelul variabilelor funcţionale) se îndepărtează de valorile temporale obişnuite, dar raportul dintre perioadele ciclului de somn şi ale celorlalte funcţii fiziologice rămîne sincronizat intern. Această sincronizare internă, bazată pe relaţii de fază ale diferitelor funcţii, constituie o cerinţă fundamentală a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Omul ca sistem biocibernetic face parte, de asemenea, din categoria sistemelor care pot „învăța", căutînd să-și realizeze programul în cadrul unei optimizări permanente. Realizarea unui nivel de organizare optim se efectuează în raport cu necesitățile adaptative la condițiile ambianței. Ca atare, în condițiile vieții sociale, procesele autonome periodice s-au subordonat factorilor din ambianță care acționează asupra lor ca agenți puternici de sincronizare externă. Temperatura corpului, frecvența cardiacă, secrețiile catecolaminice etc. sînt supuse unor variații diurne de mare amplitudine. Ele prezintă de obicei valori minime seara tîrziu și dimineața devreme și cresc în timpul zilei. Organizarea ciclului și a mijloacelor prin care acesta este menținut reflectă de fapt rolul fundamental al creierului în strategia adaptativă a organismului. Fazele ciclului sînt determinate de evenimentele complexe ciclice externe și interne cum sînt : lumina, întunericul, activitatea și odihna, interacțiunea socială etc. Acest program are o anumită rigiditate. De exemplu, secreția de adrenalină, care joacă un rol principal în procesele de adaptare în diversele situații zilnice, nu este direct și imediat dependentă de factorii enumerați. Dacă mediul și modelul de viață sînt modificate brusc, fazele ciclului adrenal se pot modifica, dar pentru aceasta este nevoie de cîteva zile.

Structura temporală poate fi alterată de o manieră nearmonioasă cînd se schimbă faza anumitor variabile fiziologice în raport cu altele. De exemplu, ritmul activitate — odihnă poate fi necorelat cu ritmul temperaturii corpului în timpul muncii de noapte. În speță, această perturbare apare atunci cînd diferiți agenți sincronizatori intră în competiție sau cînd subiectul este plasat într-o situație socioecologică particulară, comportînd o schimbare de fază a agenților sincronizatori de 5 ore sau mai mult (schimbări repetate ale orarelor de muncă, zboruri transmeridiane etc.).

Ritmul veghe — somn, activitate — repaus etc. pot fi considerate în acest cadru ritmuri biologice legate, pe de o parte, de variabilele ritmate ale secrețiilor hormonale (adrenalină, noradrenalină, serotonină, corticoizi) și, pe de altă parte, de variabilele ritmate ale receptivității diferitelor structuri nervoase față de aceste substanțe.

Organismul fiind un sistem psihofiziologic cu diferite niveluri funcționale în fiecare perioadă a zilei, efectele stressului de durată mai mare pot depinde de extinderea cu care ele interferează cu mecanismul de acțiune al agenților sincronizatori cu ritmul circadian. Existența ciclurilor adaptative indică, după Aschoff (1970), faptul că organismul este programat să îndeplinească „ceea ce trebuie în timpul cuvenit și este pregătit dinainte pentru circumstanțele ce vor rezulta din mediul programat. Stressul poate fi nu numai o situație anormală într-un moment oarecare, dar și o situație normală, survenită însă într-un moment nepotrivit". În acord cu aceasta, un mediu normal poate deveni stress „dacă organismul face ce trebuie, dar în alt moment" sau nu face „ceea ce programul din mediu așteaptă să facă".

O structură temporală normală corespunde unui model regulat de viață constituit din : refacere consecutivă perioadei de somn → muncă → timp liber → senzație de oboseală suficientă pentru a determina necesitatea repausului → somn. Modificări atipice din punct de vedere calitativ și cantitativ ale modelului normal de viață duc la alterarea structurilor temporale și sînt întovărășite de fenomene accentuate de oboseală care se pot remedia prin resincronizarea variabilelor fiziologice.

După Curtis (1972), posibilitatea ca un stress psihologic sever să ducă la modificări în perioada unui ritm circadian, cu desincronizare față de modelul sincronizator dominant, prezintă o importanță patogenă potențială. O alterare a relațiilor de fază normale, a ritmurilor neuroendocrine are consecințe asupra întregii balanțe hormonale și duce la o deteriorare a capacității organismului de a se sincroniza cu ciclurile din mediu.

III. COEFICIENTUL DE COMPLEXITATE A SISTEMULUI

Din punct de vedere cibernetic, omul este un sistem hipercomplex, adică un sistem care dispune de un număr ridicat de „elemente active" saturate în legături interne și externe.

Conceptul de mediu cuprinde, pe lîngă mediul fizic, ambianța de muncă, metodele de lucru, organizarea muncii individuale și colective, mediul familial, condițiile de locuit etc. Bioritmurile individuale interacționează cu ritmurile mediului social, cu dimensiunea temporală profesională; interferențe la diverse niveluri se organizează între viața întreprinderii, viața caracteristică orașelor, activitatea din timpul liber, odihna pasivă și odihna activă. Toate aceste relații trebuie raportate la specificul naturii umane, la posibilitățile, capacitățile și limitele sale fiziologice și psihologice, care, la rîndul lor, sînt structurate pe baza factorilor genetici și a modelelor culturale învățate în copilărie și adolescență.

Factorii psihosociali au consecințe psihofiziologice după cum factorii fiziologici au consecințe psihosociale mediate de răspunsurile individuale. Între factorii materiali și cei sociali, ca și între răspunsurile psihofiziologice și psihosociale ale subiectului au loc interacțiuni care pot fi analizate ca variabile independente, dar nu pot fi concepute ca acționînd independent. Cu alte cuvinte, contextul ecologic devine în mod necesar un concept integrativ (holistic). Metodologic, sistemul poate fi analizat prin prisma subsistemelor sau a ecosistemelor *, un ecosistem dat neputînd fi înțeles decît în cadrul unui ecosistem mai larg și în interdependență cu alte ecosisteme.

Una din caracteristicile sistemului complex este că orice perturbare într-un punct dat poate avea consecințe mai apropiate sau mai depărtate în timp, în oricare alt punct al complexului. De exemplu, gradul de adaptabilitate al unui muncitor la un anumit gen de muncă depinde nu numai de perfecțiunea comenzilor mașinii, ci și de elementele ambianței fizice și sociale, de gradul său de instruire profesională, de tipul de personalitate. Oboseala într-o activitate la tabloul de comandă poate fi amplificată de dificultățile muncitorului de a se readapta la o activitate, care nu se mai aseamănă cu munca tradițională bazată pe efort muscular, sau de odihnă insuficientă determinată de condiții de locuit neacceptabile. Caracterul de rețea al elementelor care determină un sistem impune concentrarea atenției asupra relațiilor cauzale, combinațiilor de efecte și, de asemenea, asupra relațiilor de dependență care le reunesc.

---

* Termenul de ecosistem poate fi aplicat la niveluri diferite de complexitate de organizare (celule, organisme, grupe profesionale, grupe sociale etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Complexitatea sistemului a evoluat în timp odată cu evoluția ființei umane și problemele sănătății umane în perioada actuală derivă, în mare măsură, din contradicțiile acestei evoluții.

Ființa umană a parcurs o traiectorie istorică care s-a bazat pe cîteva zeci de mii de generații de vînători, apoi pe cîteva sute de generații de agricultori. Omul industrial a apărut de cîteva generații, iar saltul cel mai spectaculos al evoluției industriale a fost efectuat în perioada ultimei generații. Timp de milenii, specia umană a evoluat în contact cu mediul simplu și natural, muncind în funcție de nevoile sale imediate, utilizînd aproape exclusiv energia mușchilor săi. Instrumentele de care se servea, puțin numeroase și relativ simple, reprezentau prelungiri ale corpului său și îi multiplicau energia musculară. Lupta pentru existență și munca erau dure, dar ele stabileau o legătură strînsă între om și mediu. Adaptabilitatea umană a reprezentat capacitatea omului de a face față cu succes la condițiile dinamice ale acestui mediu; ea se manifestă în configurațiile moștenite de generațiile actuale în privința trăsăturilor morfologice, fiziologice și de comportament, structurate funcțional pentru un regim stabil în cadrul constrîngerilor definite de condițiile de mediu prin care a trecut specia umană. Semnificația acestei experiențe multimilenare se menține în genotipul indivizilor. Emoțiile omului modern nu sînt determinate, în principal, de stressul fizic, ca la strămoșul său, ci, mai ales, de stressul psihic sau psihosocial. Cu toate acestea, reacțiile sale ergotrope sînt dirijate nespecific pentru lupta fizică. Tractul digestiv este pus în repaus, arborele bronșic se dilată, tendința la transpirație crește, prin vasodilatație crește patul vascular al sistemului muscular, grăsimile sînt eliberate din depozite pentru a putea furniza inimii și mușchilor energia de care are nevoie. Sursa acestor reacții este activarea hipotalamică, care activează, la rîndul ei, toți centrii simpatici. Rețeaua simpatică are un caracter ubicuitar, iar efectele aparent specifice la nivelul unui anumit organ provin din faptul că simpaticul exercită o influență specifică asupra anumitor sisteme, de exemplu, inhibiția musculaturii intestinale și bronșice, activarea fibrelor musculare ale vaselor. Fibrele simpatice de origine hipotalamică care exercită un efect vasodilatator nu inervează decît vasele mușchilor, de unde o mai bună circulație în masa musculară în caz de vasoconstricție generală. Aceste procese funcționale sînt dirijate în vederea unei descărcări motorii generalizate necesitate de urgența intervenției omului în situațiile de apărare, luptă, activitate fizică în general. Stressul psihosocial în viața modernă declanșează toate procesele emergente pentru această situație, care însă nu este finalizată, deoarece descărcarea motorie lipsește. Această situație interferează stabilitatea sistemului, tulburările psihosomatice putînd apărea ca o consecință (Schafer și Blobmurk, 1972).

În raport cu civilizația tehnică apar și alte situații, care reflectă deficiențe în adaptabilitatea umană. Modelul funcțional al activității sistemului nervos s-a structurat pe un echilibru dinamic reglat prin schimburi aferente cu ambianța, fundamentate pe un anumit raport între activitatea mintală și cea motorie, în care cea din urmă avea rolul preponderent. Modificările aduse de dezvoltarea tehnicii tind să dezechilibreze acest raport. Consecințele principale sînt substimularea fizică (activități productive repetitive, monotone, modele stereotipice de viață) și suprastimularea informațională. Aceste consecințe reprezintă, de fapt, îndepărtarea în ambele sensuri

INV 109234

Scanned with OKEN Scanner

de nivelul optimal de stimulare, care, după cum se știe, este nivelul mediu de activare. În același timp, lipsa compensărilor motorii accentuează efectul suprastimulării senzoriale, în special al zgomotului; aferentația senzorială crescută însoțită de dezaferentația motoare determină o stare de stress.

Implicațiile pe plan psihic ale dezadaptării sînt strîns legate de cele constatate pe plan fiziologic. De-a lungul evoluției sale, omul a fost, în același timp, organizatorul și executantul propriei sale munci. Ca executant, el resimțea greutatea sarcinii, iar ca organizator era în măsură să-și modifice condiția de muncă în funcție de informația determinată de dificultatea efortului. Astfel, legătura naturală dintre execuție și organizare permitea autoreglarea. Modelul tradițional de viață și de muncă cunoscut pînă în zilele noastre, perfecționarea progresivă a uneltelor de muncă au fost consecința acestei autoreglări. Industrializarea, mecanizarea și automatizarea despart execuția de organizare. Diviziunea muncii devine astfel nu numai un instrument de progres, ci și unul de constrîngere. Vechea legătură naturală între execuție și organizare realiza un model cognitiv bazat și corectat prompt și constant de informația retroactivă adusă de obiectul muncii, ceea ce conferea stabilitate și constanță motivației și întreținerii tonusului afectiv. Prin „înstrăinare" sau „alienare", autorii occidentali înțeleg indiferența, lipsa angajamentului pozitiv față de muncă. Ea constituie o cauză de oboseală și un factor care afectează sănătatea mintală. Corelația strînsă dintre indicii scăzuți ai sănătății mintale (anxietate, sindrom psihosomatic) și sarcinile monotone, sărace în conținut informațional și efectuate într-un ritm impus. În opoziție cu aceasta, indici crescuți de sănătate mintală apar în situațiile în care sarcinile sînt mai complexe și munca se efectuează într-un ritm liber, creator și relativ independent. Gradul ridicat de sănătate mintală se corelează pozitiv cu satisfacția generată de muncă, cu posibilitatea muncitorului de a-și controla personal viteza și ritmul de lucru sau pauzele, de a influența producția calitativ și cantitativ, de a găsi noi metode de muncă. Este interesant din acest punct de vedere raportul găsit între treptele evolutive ale mecanizării și sănătatea mintală. Fenomenele de oboseală cronică și tulburările psihosomatice devin mai intense și mai frecvente odată cu trecerea la activitățile cu grad mediu de mecanizare, care îngrădesc libertatea mișcărilor, varietatea sarcinilor, controlul asupra ritmului de lucru, participarea la luarea deciziilor. Trecerea de la un grad mediu de mecanizare la monitorizare restaurează o serie de factori pozitivi pentru sănătatea mintală (cerințe de calificare mai înaltă, libertate de mișcare prestigiu și autoestimarea competenței).

Se poate spune, pe drept cuvînt, că în perioada actuală structurile somatopsihice rămîn în urma evoluției structurilor mediului. Într-o măsură incomparabil mai mare decît generațiile precedente, omul modern este confruntat cu dificultăți sporite în adaptarea la ambianță. Dar, fiecare generalizare care se face poate sau nu să fie reală, trebuind să se ia în considerație valorile, nivelurile și evoluția particulară a altor variabile, care pot opera simultan în raport cu substratul antropocentric al sistemului. De aici, necesitatea studiului cît mai aprofundat al dinamicii complexității sistemului în vederea găsirii și promovării acelor factori ai evoluției culturale care pot prezenta avantaje pentru elaborarea unei strategii adaptative.

IV. NATURA DEPENDENȚEI DINTRE MĂRIMILE DE IEȘIRE ȘI CELE DE INTRARE (FACTORII DE SOLICITARE ȘI DE ÎNCĂRCARE)

Analiza unui sistem hipercomplex operează pe baza modelelor de tip relațional sau interacțional prin corelarea intrărilor și ieșirilor potrivit principiului conexiunii inverse, în care influențele externe (intrările, încărcarea) și reacțiile organismului (ieșirile, solicitarea) sînt privite ca serii convergente de evenimente. Fiecare flux de stimuli produce o anumită modificare în starea generală de echilibru a sistemului; fiecare „tip de comportament", ca expresie a modificării acestei stări, asigură trecerea sistemului într-o stare nouă corelată în sens pozitiv sau negativ cu cea anterioară.

Întrucît între intrările și ieșirile sistemului se interpune ansamblul mărimilor de „stare", problema determinismului sistemului nu se formulează simplist în termenii S—R (stimul — reacție), ci în termenii multicondiționării în care se intrică în mod specific influențele externe cu „structura dinamică" internă a subiectului. Mai concis, relația dintre intrările și ieșirile sistemului depinde de „starea" sa la un moment dat. Un anumit nivel de încărcare va determina un anumit grad de solicitare în raport cu capacitatea individuală; în același timp, la același individ, același grad de încărcare determină grade diferite de solicitare în raport cu dinamica reactivității.

Conceptul de încărcare mintală. Schimbarea funcțiilor muncitorului în sistemele productive moderne a crescut importanța unor procese mintale ca asimilarea informației și luarea de decizii. Există dificultăți determinate de o lipsă a cunoașterii naturii încărcării mintale. Se consideră că principalii factori limitativi în manevrarea informației sînt mecanismele decizionale de alegere (decizie consecutivă unei discerneri), care par să funcționeze ca un canal unic cu acces relativ lent. Prin analogie cu încărcarea fizică, se vorbește despre „costul biologic" al activității mintale, care este însă mult mai dificil de obiectivat cu toate progresele tehnice realizate în privința înregistrării reacțiilor fiziologice chiar în timpul activității.

Kalsbeeck (1971) a introdus conceptul momentelor de „control cerebral conștient" pentru aprecierea gradului de încărcare mintală. Noțiunea de „control exercitat de creier" trebuie privită nuanțat; există diferite niveluri de exercitare a controlului care pornește de la „conștient" la mai „puțin conștient" pînă la „control automat". Un „moment de control conștient" constituie o încărcare mintală mai redusă, dacă face parte dintr-un program învățat, noțiune care corespunde conceptului de „memorie operativă" (Piaget și Inhelder, 1968). Ea nu constituie un surplus de informație, fiind organizată și structurată pentru procesul de raționament. Numărul maxim de controale conștiente este un factor limită pentru capacitatea canalului uman.

Diferența importantă dintre rezultatele cercetărilor experimentale și realitate constă în influența complexă a factorilor ambianței și a celor de natură subiectivă. Clasificarea sarcinilor în funcție de rolul lor de „stressori" constituie, pînă în momentul de față, o sarcină nefinalizată, situație

Scanned with OKEN Scanner

legată şi de faptul că tehnica evoluează în permanenţă. În ultimă instanţă, nivelul încărcării trebuie apreciat în funcţie de gradul de solicitare, care, la rîndul ei, depinde de un complex de relaţii stabilite între experienţă, îndemînare, stare emoţională, motivaţie, estimare individuală a dificultăţilor inerente sarcinii etc.

BIBLIOGRAFIE

APPLEY M. H., TRUMBULL R., *Psychology stress, Appellon Century Crofts*, New York, 1967.
ASCHOFF J., în: LEE D. H. K., MINARD D. (eds). *Physiology, Environment and Many*, Acad. Press, New York, 1970.
BARTLEY S. H., CHUTE F., *Fatigue and impairement in man*, Mc Graw Hill, New York, 1947.
BREMER F., *Some problems in Neurophysiology*, Univ. of London Press, 1953.
CAMERON C., Ergonomics, 1973, **16**, 636.
CURTIS G. S., Psychosom. Med., 1972, **34**, 235.
DILL D. B., SACKTOR B. J., Sport. Med. Phys. Fit., 1962, **2**, 78—81.
FRANKENHAUSER M., Brain Res., 1971, **31**, 241—245.
GARDELL H., WHO Symposium of Soc. Stress and Diseases. Suppl. 7, Stockholm, 1970.
GRANDJEAN N. P., Amer. Ind. Hyg. Ass. J., 1970, **31**, 401.
JASPER M. M., *Reticular formation of the brain*, J. A. Churchill, Londra, 1958.
JASPER M. M., *Brain mechanisms and State of Consciousness in Brain and Conscious Exp.*, ECCLOS J. K. (ed.), Springer Verlag, Berlin, 1966, p. 237.
KALSBEECK, J. W. H., Ergonomics, 1971, **14**, 641.
MORUZZI G., Ergebnisse Physiol., 1972, **64**, 1.
MORUZZI G., MAGOUN H. W., Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1949, **5**, 1.
PIAGET J., INHELDER L., *Memoire et Intelligence*, Presse Universitaire de France, Paris, 1968.
PROSSER C.L, în LEE D.H.K., MINARD D. (eds.), *Physiology, Environment and Man*, Acad. Press, New York, 1970.
REINBERG A., Gaz. méd. France, 1973, **86**, 4 475.
RIOCH M. D., Lab. Clin. Stress, Karolinska Spich. Symposium Stress and Disease, Ses, 1970, **2**, 56—58.
SCHAFER H., BLOBMURK F. M., *Soziae*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.
WELLFORD A. T., Ergonomics, 1973, **16**, 567.
WIENER N., *Cibernetica*, Edit. Ştiinţifică, Bucureşti, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 28

Fiziopatologia durerii

„Pe cînd bucuria te apropie de oameni, *durerea* te separă de el".

E. Ilinca

I. GENERALITĂȚI

Durerea nu poate fi considerată nici ca „o senzație neplăcută", nici ca „o emoție opusă uneia plăcute" și nici ca o senzație particulară asociată sau generată de stimuli nociceptivi. Indiferent de calitățile și aspectele ei cantitative, durerea nu este o simplă senzație, ci un fenomen psihofiziologic complex declanșat, uneori, de acțiunea diverșilor stimuli nociceptivi (mecanici, termici și chimici) asupra terminațiilor nervoase senzitive libere (inclusiv asupra celor specializate); alteori, durerea poate fi generată de diverse circumstanțe psihopatologice (psihalgii).

În prima categorie, potențialele electrice declanșate de acțiunea stimulilor nociceptivi sînt vehiculate (sub denumirea de impulsuri nervoase) de sisteme neuronale ascendente (specifice și nespecifice) spre structurile neuronale talamocorticale de analiză și de sinteză, a căror funcționalitate conturează caracterul elementar al durerii arhaice; modelarea durerii elementare (somatice) începută încă din etapele inițiale ale căilor ascendente extranevraxiale este definitivată la nivel talamocortical și transformată în durere psihică; multiple implicații de ordin motivațional, psihopatologic și social modelează caracterul individual al durerii psihice.

La animale, durerea arhaică poate fi studiată prin fenomenele care o însoțesc *(concomitens)*, multiple și proteiforme, în general necuantificabile. Este vorba de o serie de reflexe segmentare (medulare) și suprasegmentare (bulbopontine), la care se adaugă modificări de comportament (talamocorticale).

Reflexele medulare sînt de apărare, de îndepărtare de agentul vătămător (reflexe de flexiune) sau de reducere a suferinței (poziție antalgică). Aceste reflexe, imperative prin caracterul lor și predominante prin capacitatea de a diminua suferința, inhibă, prin inducție negativă, celelalte reflexe mai puțin „urgente" pentru momentul dat. Ele se pot însoți de reacții vegetative cu caracter local (de exemplu, vasodilatație locală).

Reflexele bulbopontine interesează frecvența contracțiilor cardiace și a mișcărilor respiratorii, tonusul vascular și presiunea arterială (care crește în durerea cutanată și scade în cea musculară, arterială sau viscerală). În plus, se asociază, pe de o parte, ca urmare a creșterii tonusului simpatic, midriaza, secreția sudorală „rece" etc. și, pe de altă parte, modificări de comportament (agresivitate, fugă etc.). În ansamblul lor, toate, reprezintă fenomene care însoțesc durerea arhaică, dar nu reprezintă durerea propriu-zisă.

Scanned with OKEN Scanner

La om însă, în cursul dezvoltării ontogenetice se conturează un adevărat „model cerebral" mult mai complex al durerii (Arseni și Oprescu, 1982) capabil să genereze suferință.

Deși durerea poate genera suferință, cele două noțiuni nu se suprapun; suferința nu implică totdeauna durere, iar durerea nu necesită intervenții antialgice decît atunci cînd generează suferință. În prima circumstanță, *durerea*, ca noțiune biologică, este un *semnal imperativ de protecție*, iar comunicarea lui un *apel*; în cea de-a doua, ca răspuns afectiv emoțional față de durere, *suferința este o manifestare a bolii*. Sînt precizări care încearcă să stabilească relațiile dintre durere, suferință și boală: *durerea este semnalul bolii, iar suferința, manifestarea ei*.

Deci, în *sens biologic*, durerea este, în primul rînd, *purtătoarea unei informații*. Ea semnalizează un atentat împotriva integrității corporale. Pastișîndu-l pe Freud, se poate spune că dacă considerăm anxietatea ca semnal pentru integritatea psihică, putem considera durerea ca semnal al unui pericol pentru integritatea corporală. La figurat, durerea apare ca un „rău necesar", capabil să declanșeze reacții ce concură la înlăturarea pericolului sau să impună măsuri pentru tratarea urmărilor acestuia. Dovada: pierderea reactivității la stimulii algogeni prin boală sau accidente ale sistemului nervos are repercusiuni grave asupra integrității corporale. Ne referim la artropatia tabetică, la siringomielie etc. Un exemplu elocvent ni-l furnizează bolnavii suferind de analgie congenitală descris la p. 554. La acești bolnavi, lipsiți de „sistemul de alarmă și protecție", durerea, agresiunile, evitabile de omul sănătos, produc grave leziuni cutanate, mucoase etc.

Desigur, durerea, ca toate celelalte reacții de protecție, prin caracterul adesea neadecvat sau exagerat, se poate transforma în suferință, adică „boală în boală". Un exemplu: durerea caracteristică nevralgiilor trigeminale.

În categoria a doua sînt incluse psihalgiile, adică durerile generate de anumite circumstanțe psihopatologice, mecanismul lor, mai puțin sau deloc cunoscut, este totdeauna generat de tulburări ale activității psihice. Altfel spus, spre deosebire de semnificația durerii (în sens clinic al noțiunii), utilă prin caracterul de „alarmă", de „semnal protector", psihalgia poate reflecta o boală psihică sau poate face parte din conținutul acesteia. Pentru a fi mai explicit, ne vom referi la cîteva circumstanțe psihopatologice:

— Psihalgia poate reflecta o nereușită în viața profesională, un eșec sentimental etc. În acest sens, practica demonstrează că mulți dintre cei „care-și plîng durerea" la ușile cabinetelor de consultații medicale sînt ratați, anxioși „neînțeleși". Rațiunea existenței lor „s-a prăbușit" după un eșec școlar, profesional, sentimental etc.; eșecul le-a generat durerea, care le servește ca mijloc de comunicație.

— Statisticile arată că peste 30% din bolnavii suferind de boli interne acuză dureri psihice și peste 50% din bolnavii psihici acuză dureri organice (cenestopatii).

— Există dureri nevrotice și psihotice, după cum există nevroze și psihoze generate de boli somatice.

— Depresiunea endogenă poate genera (neobligatoriu) halucinații de durere.

— Durerea este prezentă frecvent la bolnavii suferind de depresiune nevrotică sau reacţională complicată cu anxietate sau isterie.

— 75% din bolnavii cu dureri de origine psihică — psihalgii — suferă de nevroze de un alt tip decît isteria de conversiune pură prin conflicte de situaţie.

— Anxietatea provoacă rareori halucinaţii de durere net identificabile; durerea care însoţeşte anxietatea este atribuită tensiunii musculare. Se consideră că anxietatea antrenează tensiunea musculară, care, la rîndul ei, provoacă durere; aceasta din urmă continuă cercul vicios şi, adîncind anxietatea, accentuează durerea.

— La aproximativ jumătate din anxioşi, cu sau fără depresiuni, durerea cedează prin terapie relaxantă.

— Numeroşi bolnavi prezintă senzaţii dureroase, care reprezintă o manifestare a isteriei de conversiune.

— Un mare număr de dureri (şi alte manifestări viscerale) caracteristice sindromului Briquet (afonie şi dispnee prin paralizia isterică a diafragmului) reprezintă, în realitate, un anumit tip de isterie.

— Schizofrenicii prezintă numai ocazional halucinaţii de durere; cînd le prezintă, este vorba de tulburări hipocondriace, care au evoluat spre schizofrenie.

— În sfîrşit, un ultim aspect: durerea generînd nu suferinţă, ci contrariul ei, devine o manifestare a bolii psihice (de exemplu, masochismul).

II. PSIHOFIZIOLOGIA DURERII

Durerea apare rudimentar pe o anumită treaptă de evoluţie filogenetică şi se manifestă sub forma unei reacţii instinctive de apărare, care poate fi denumită *durere arhaică*. Pe fondul ei, la om, în primele etape de dezvoltare ontogenetică, sub influenţa acţiunii directe (nemijlocite) a stimulilor nespecifici (tactili, termici, chimici etc.) din ambianţă, se conturează schema somatognozică. Faptul că, după naştere, schema somatognozică nu este complet conturată explică de ce la nou-născut toate agresiunile exo- sau endogene generează un disconfort (probabil, durere arhaică sau o formă ceva mai evoluată de manifestare a ei), care, în absenţa unor leziuni vizibile, este localizată, invariabil, în regiunea periombilicală. Ea este însoţită de plînş, mişcări dezordonate etc., care, în fond, nu reprezintă decît un semnal de alarmă, un apel. Este vorba, probabil, de aceleaşi instincte, poate ceva mai complexe, pe care nou-născutul le-a moştenit.

Ulterior, pe măsura mielinizării sistemului nervos şi sub influenţa acţiunii directe a acelorași factori nociceptivi din mediu, la care se adaugă, probabil, rudimente de influenţă sociale (care acţionează tot direct), schema somatognozică se definitivează treptat şi paralel cu vîrsta; copilul, căpătînd o anumită experienţă individuală, începe (chiar în absenţa unor leziuni corporale vizibile) să „localizeze disconfortul" în funcţie de condiţiile concrete ale declanşării lui.

În această etapă de dezvoltare, ontogenetică, experienţa individuală elementară şi, legat de ea, aşa-numita senzaţie de disconfort evoluează

Scanned with OKEN Scanner

treptat (pe fondul durerii arhaice — instinctuale), transformîndu-se în senzaţie de durere elementară (somatică). Ne aflăm în faza senzorială, adică în faza în care transformarea durerii instinctuale în durere elementară somatică se bazează pe procesul de învăţare *(learning)*.

În această etapă, învăţarea are la bază elaborarea de legături temporare, la nivelul etajelor superioare ale SNC (deja complet mielinizat). Ne referim la elaborarea de reflexe condiţionate de diferite grade:

— într-o primă fază, coincidenţa în timp a acţiunii stimulilor nociceptivi (necondiţionaţi) cu senzaţia instinctuală de disconfort (pe care o produc prin acţiune directă şi pe care am numit-o durere arhaică) transformă stimulii nociceptivi în stimuli condiţionali (de gradul I), care semnalizează de la distanţă pericolul disconfortului (al durerii arhaice). Cu alte cuvinte, în această fază, prin condiţionare, stimulii nociceptivi, semnalizînd de la distanţă pericolul agresiunii, capătă caracter de *semnal de protecţie*;

— în faza a doua, coincidenţa în timp a unor stimuli „indiferenţi" cu stimulii nociceptivi condiţionali transformă stimulii indiferenţi în stimuli condiţionali (de gradul II), capabili să semnalizeze acţiunea stimulilor nociceptivi. Cu alte cuvinte, în această fază, prin condiţionare, ambianţa (respectiv stimulii indiferenţi din ambianţă), semnalizînd de la distanţă pericolul agresiunii, devine *semnal de alarmă;*

— într-o altă fază, cuvîntul durere (stimuli indiferenţi pentru copil) repetat de mamă, coincizînd în timp cu senzaţia de disconfort (de durere arhaică), cu stimulii condiţionali de gradul I şi II, ca şi cu dispariţia senzaţiei de disconfort, după îndepărtarea stimulilor nociceptivi, devine un *semnal condiţionat complex asimilat cu noţiunea de durere.* Cu alte cuvinte, în această fază, prin condiţionarea simultană a cuvîntului durere (care include un complex de situaţii) cu acţiunea stimulilor nociceptivi, senzaţia de disconfort capătă caracterul noţiunii de durere.

Cele trei circumstanţe duc la condiţionare: semnalele de gradul II fac trecerea de la faza senzorială a durerii instinctuale (arhaice) la cea perceptivă a durerii devenită elementară (somatică); semnalele condiţionate de gradul III adaugă rudimente de elemente sociale, care conferă durerii elementare caracter noţional. Urmează memorizarea conştientă a noţiunii de durere, care completează experienţa relaţiilor individuale ale copilului cu ambianţa.

La cele menţionate trebuie adăugat faptul că imitaţia are la bază memorizarea, iar memorizarea, în cazul dat = învăţare, poate fi de la început globală; este vorba de memorizarea situaţiilor care includ iniţial componentele durerii elementare şi, în cadrul ei, fenomenele de însoţire *(concomitens)*.

În contextul experienţei individuale, analiza durerii elementare capătă valoare de simbol al unui anumit tip de relaţii (vătămătoare) cu ambianţa. Prin legături intercentrale, simbolul „durere" se asociază la nivel talamocortical cu componente afectiv emoţionale şi motivaţionale. Aceste componente, integrîndu-se durerii elementare, îi modifică — cantitativ şi calitativ — caracterul: modificările cantitative se referă la intensitatea durerii, la durata ei şi la pragul de excitabilitate, la acţiunea diverşilor stimuli din ambianţă; modificările calitative modelează durerea şi, nuanţînd-o, o individualizează. În felul acesta, se modifică atît capa-

citatea algogenă a stimulilor nociceptivi din ambianţă (creşte sau scade efectul algogen al unor stimuli nociceptivi, sau capătă proprietăţi algogene stimulii care pînă atunci erau „indiferenţi"), cît şi comportamentul faţă de durere (există bolnavi cu leziuni corporale întinse care nu acuză durere sau acuză dureri care nu necesită o medicaţie analgetică, după cum există bolnavi care acuză dureri dramatice în prezenţa unor leziuni corporale de minimă importanţă). Deci, învăţarea conduce la memorizare, care presupune participare corticală. Aceasta, conferind durerii elementare elemente afectiv-emoţionale, o transformă în *durere psihică*. În continuare, urmează faza de abstractizare, apoi cea operaţională: şcolarul va utiliza noţiunea abstractă de durere în formularea de judecăţi, raţionamente etc.

În evoluţia fenomenelor descrise se conturează două etape: perceptivă (obiectivă) şi psihică (subiectivă).

A. Etapa perceptivă

Durerea elementară (somatică) se elaborează pe fondul durerii instinctuale, înnăscute (arhaice) în timpul etapelor senzorială şi perceptivă de dezvoltare ontogenetică. Ea se referă la analiza relaţiilor organismului cu mediul şi, în cadrul acestora, cu stimuli nociceptivi (algogeni). Aceştia, prin intensitate (agenţi fizici), toxicitate şi causticitate (agenţi chimici) sau patogenitate şi virulenţă (agenţi biologici), acţionînd direct sau indirect (prin leziunile pe care le produc) asupra terminaţiilor nervoase libere, declanşează mesaje codificate, care, pe căi diferite, extra- şi intranevraxiale, sînt modulate şi vehiculate spre SN; prin descifrarea lor la nivelul etajelor superioare ale SNC sînt elaborate semnalele modulate ale durerii, localizată la nivelul dermatomului (sclerotomului sau miotomului) lezat sau reflectată. Înseamnă că esenţa mesajului dolorigen este impulsul nervos, iar esenţa impulsului nervos este reprezentată de sarcini electrice vehiculate de aferenţe periferice şi declanşate de stimulii algogeni.

Aspectul fiziologic, obiectiv, al senzaţiei subiective de durere rezidă, deci, în următoarea secvenţă de fenomene: elaborarea de sarcini electrice declanşate de acţiunea directă a stimulilor nociceptivi → transmiterea impulsurilor nervoase pe căi aferente rapide (sau lente) la nivelul etajelor superioare al SNC → elaborarea durerii prin decodificarea şi modelarea impulsurilor nervoase. Acestea, semnalizînd agresiunea, declanşează atît reacţii de apărare (reflexe de flexiune, fugă, reflexe antalgice), cît şi reacţii de însoţire *(concomitens)*.

B. Etapa psihică

Această etapă începe, cu aproximaţie, din faza noţională a dezvoltării ontogenetice. Ea este rezultatul memorizării şi abstractizării durerii elementare, devenită simbol al unui anumit tip de experienţă trăită de fiecare individ, în anumite condiţii de mediu, pe care-l numim dolorigen. Analiza acestei experienţe, memorizarea şi abstractizarea ei, la care se adaugă ele-

Scanned with OKEN Scanner

mentele afectiv-emoţionale, modulează durerea psihică, diferită calitativ de cea elementară. Ea integrează, în succesiune, durerea arhaică, cea elementară, fenomenele de însoţire şi, în final, componentele afectiv-emoţionale şi motivaţionale, care, modulînd durerea elementară, o transformă în durere psihică cu repercusiuni asupra comportamentului; repercusiunile variază în raport cu vîrsta, sexul, nivelul intelectual etc. Se poate vorbi chiar de un comportament mai mult sau mai puţin caracteristic în funcţie, pe de o parte, de particularităţile reactive individuale şi, pe de altă parte, de caracterul leziunilor, respectiv agresiunilor care generează durerea. Sub aceste două aspecte, se poate vorbi de comportamentul celor suferind de dureri neoplazice, de dureri radiculare, de dureri trigeminale etc. La rîndul lui, comportamentul este influenţat de motivaţie, tendinţe, necesităţi, aspiraţii etc.

Precizăm că:

— durerile psihice, deşi variate, prezintă o serie de caractere comune: de obicei, sînt diurne, sistematic localizate la extremitatea cefalică şi nu tulbură somnul nocturn; durerea care trezeşte bolnavul nu este psihică;

— factorul emotiv agravează durerea; adesea, în perioada de „repaus" a unei leziuni, depresiunea aduce la nivelul stării de conştienţă durerea tipică leziunii;

— aproximativ 30% din bolnavii care prezintă dureri beneficiază de acţiunea unor substanţe chimice inerte (placebo).

„Asociaţia internaţională pentru studiul durerii" precizează că noţiunea se referă „la experienţa senzorială şi emoţională dezagreabilă (durere psihică) asociată cu leziuni tisulare prezente sau numai descrise în termenii unei anumite leziuni (durere somatică)". Această precizare are meritul de a îngloba în cadrul aceleiaşi definiţii durerile de origine organică (somatică) şi pe cele psihice. Nu există opoziţie între cele două tipuri de durere: în cele mai multe cazuri, durerea psihică trebuie recunoscută ca o suferinţă reală şi nu ca una „imaginară"; ceea ce importă este suferinţa (trăirea dureroasă). Ea include cele două componente majore ale durerii (cea de ordin somatic şi cea de ordin psihic) între care există relaţii de reciprocitate (mai ales în durerile cronice): durerea elementară (somatică) este modificată cantitativ şi modulată calitativ, pe de o parte, de componentele corticale afectiv-emoţionale şi, pe de altă parte, de caracteristicile personalităţii. În această ordine de idei, precizăm că:

— durerea cronică (cea malignă) alterează în mod cert şi grav personalitatea bolnavului;

— durerea nu poate fi nici înţeleasă şi nici bine tratată dacă este asimilată cu o senzaţie obişnuită (tactilă, termică etc.); durerea este un fenomen complex cu baze morfofiziologice (relativ) proprii, care o mediază, o modulează şi include profunde implicaţii *psihologice* (comportamentale, afectiv-emoţionale etc.), *sociale* (grad de instruire, asistenţă medicală, condiţii de viaţă etc.), *motivaţionale* (în special, cu caracter revendicativ) şi de ordin *psihopatologic*.

Se consideră că toate componentele afectiv-emoţionale, care dau coloratură durerii psihice, constituie, în realitate, elemente de supramodulare (Arseni şi Oprescu, 1982) realizată la nivelul scoarţei emisferelor cerebrale. În tratament trebuie să se ţină seama de faptul că durerea

modifică una din componentele fiziologice de bază, şi anume „*pragul reacţiei la durere*", influenţat de natura personalităţii şi de starea afectiv-emoţională prezentă sau de fond.

Devierile de la normal ale semnificaţiei durerii sînt dobîndite şi înnăscute:

— pierderea dobîndită a sensibilităţii la stimulii algogeni se întîlneşte în artropatia tabetică, în siringomielie etc.

— pierderea înnăscută a durerii se întîlneşte în:

— **Asimbolia la durere** este o realitate fiziopatologică care face parte dintr-un context clinic mai complex, asociat cu elemente de afazie, somatognozie sau cu alte tulburări de praxie. În acest context, asimbolia la durere, considerată ca o tulburare gnozică cu substrat organic în emisfera stîngă, se caracterizează prin inaptitudine congenitală de a reacţiona complet şi adecvat la acţiunea stimulilor nociceptivi. Nu este vorba de deficienţe de sensibilitate; senzaţiile de înţepătură, termice (rece — cald) şi presiune sînt percepute cu caracter adecvat subnoxic. La intensitatea nociceptivă maximă, bolnavul nu acuză durere, nu prezintă senzaţii vegetative sau afectiv-emoţionale asociate durerii şi nici nu realizează dimensiunile temporospaţiale ale nocicepţiunii. Asimbolia la durere reprezintă diminuarea sau abolirea componentelor afectiv-emoţionale (care transformă nocicepţiunea şi durerea în suferinţă dureroasă); nu trebuie confundată cu hemiagenezia la durere, care este consecinţa unei leziuni de emisferă cerebrală dreaptă.

— **Insensibilitatea la durere** este o boală ereditară de tip autozomal-recesiv caracterizată prin lipsa, în special, a tractului Lissaer şi ganglionilor spinali dorsali. Consecinţa: insensibilitate la durere şi la temperatură, care, de obicei (dar nu totdeauna), se asociază cu un grad de debilitate mintală şi cu fenomene de anhidroză. Ea face parte dintr-un grup de anomalii care include, pe lîngă absenţa totală sau subtotală a fibrelor amielinice din SN periferic, somatic şi vegetativ, şi unele neuropatii ereditare sau dobîndite.

III. MODULAREA DURERII

Modularea durerii se realizează prin intermediul a două sisteme:

— unul ascendent, care topografic începe de la nivelul terminaţiilor nervoase senzitive, receptoare ale stimulilor nociceptivi, trece prin joncţiunea extra- intranevraxială şi se termină în ariile din formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral, mai exact la nivelul nucleilor reticulari şi ai rafeului;

— al doilea, descendent, care topografic începe la diferite nivele ale trunchiului cerebral şi complexului diencefalohipofizar, atingînd în final nivelul scoarţei emisferelor cerebrale.

Funcţional, ele exercită influenţe inhibitoare asupra interneuronilor spinali şi în particular asupra sistemelor neuronale din cordoanele posterioare ale măduvei spinării, respectiv din substanţa gelatinoasă Rolando.

Se consideră că în modularea durerii este implicat și sistemul de substanțe endogene opioide (în special, encefalinele, vezi vol. I, p. 628, 657), care, fiind descendent, ar inhiba transmiterea impulsurilor nociceptive. Mai exact, sistemul opioid descendent, fiind permanent hiperreactiv, ar augmenta inhibiția, respectiv activitatea neuronilor de origine ai tractului spinotalamic.

A. Modularea ascendentă

1. MODULAREA EXTRANEVRAXIALĂ

Asupra mecanismului modulării extranevraxiale, există încă două ipoteze:

a. Ipoteza elaborată de Gybels (1976) presupune că stimularea fibrelor aferente mielinice, de mare calibru, din structura nervilor rahidieni, induce, în rădăcinile lor posterioare, potențiale electrice pozitive; stimularea fibrelor amielinice subțiri din structura acelorași nervi generează potențiale electrice negative:

— potențialele electrice pozitive ar vehicula impulsuri nociceptive (dolorigene), care sînt vehiculate spre protoneuronul receptor din rădăcinile posterioare. Aici, impulsurile fac sinapsă cu axonii celui de-al doilea neuron spinotalamic din cordoanele posterioare ale măduvei;

— impulsurile respective vehiculate de fibrele amielinice subțiri, cu efecte inhibitoare cumulative asupra neuronilor intermediari din coarnele posterioare ale măduvei, influențează, prin efect feedback negativ, sinapsele dintre primul și cel de-al doilea neuron.

În felul acesta ar fi modulate intensitatea sau numărul impulsurilor dolorigene vehiculate de fibrele mielinice groase, sosite la nivelul protoneuronului receptor.

b. Ipoteza elaborată de Crue, Carragal și Kenton (1975) presupune că în fibrele aferente, de orice diametru, din structura rădăcinilor dorsale ale nervilor rahidieni ar exista o activitate (reflex) antidromică. Ar exista deci o *activitate inhibitoare presinaptică* generată de celulele polimodale din structurile profunde ale coarnelor medulare dorsale. Acestea ar contribui și ele la modularea extranevraxială a durerii.

2. MODULAREA EXTRA-INTRANEVRAXIALĂ

a. Prin intermediul unui sistem complex, conceput inițial de Melzack și Wall (1965), denumit *„barieră"* sau *„poartă" de control* (*Gate Control Theory*) (fig. 28.1), localizat la nivelul coarnelor posterioare ale măduvei spinării, ar exista capacitatea de a crește sau scădea numărul impulsurilor vehiculate de rădăcinile dorsale (posibil și de cele ventrale) la intrarea lor în măduvă. Mai exact, impulsurile mediate de fibrele mielinice cu conductibilitate rapidă au capacitatea de a deschide „poarta", iar cele mediate de fibrele amielinice, subțiri, cu conductibilitate lentă, de a o închide. Capacitatea celor două categorii de fibre (care s-ar termina în aria pericornuală și în laminele 1, 2 și 3 Rexed, unde există sinapse dense cu neuronii bipolari „în T") este influențată de un sistem inhi-

bitor de fibre descendente de la etajele superioare ale SNC; rolul modulator ar reveni unor neuroni intermediari din substanţa gelatinoasă Rolando. Aceşti neuroni au activitate inhibitoare: pe de o parte, primesc atît aferenţe periferice (prin fibre mielinice şi amielinice), cît şi aferenţe centrale (printr-un sistem descendent de fibre plecate de la etajele superioare ale SNC), pe de altă parte, îşi exercită activitatea inhibitoare asupra neuronilor „în T" din cordoanele posterioare ale măduvei

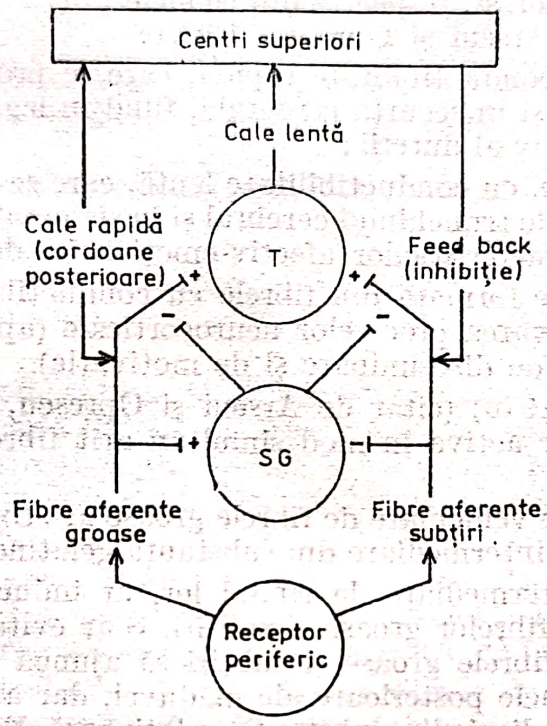


Fig. 28.1. — Schema „porţii de intrare". SG = celule ale substanţei gelatinoase Rolando; T = primul neuron central de transmisie; + = excitaţie; — = inhibiţie.

spinării, adică asupra neuronilor de origine ai tractului spinotalamic. Înseamnă că numărul de impulsuri transmise pe unitatea de timp de către celulele „în T" spre tractul spinotalamic ar fi în funcţie, pe de o parte, de rata impulsurilor vehiculate de fibrele aferente mielinice groase (care fac sinapse în special în laminele 2 şi 3 şi în cele profunde 6 şi 7), de fibrele subţiri amielinice şi, pe de altă parte, de influenţele etajelor superioare ale SNC vehiculate de un sistem central descendent (Casey şi Melzack, 1967).

În cadrul sistemului astfel conceput:

— neuronii intermediari din substanţa gelatinoasă Rolando îşi exercită rolul inhibitor, iar neuronii „în T" rolul modulator, în condiţii de aferenţe normale şi de control central permanent;

— perturbarea controlului ar permite impulsurilor vehiculate de fibrele mielinice şi celor vehiculate de fibrele amielinice să treacă „necontrolate" („nefiltrate") prin intermediul neuronilor „în T" spre tractul spinotalamic. Acesta, activat anormal şi tulburînd, la rîndul său, celelalte sisteme supraiacente de modulare şi control, permite apariţia durerii.

— o posibilitate de a genera durere : intensitatea şi natura impulsurilor aferente care depăşesc capacitatea inhibitoare a neuronilor intermediari din substanţa gelatinoasă Rolando, plus dereglarea controlului central ; aceste două condiţii, depăşind *„nivelul critic modulator"*, activează sistemul implicat în declanşarea reacţiilor motorii, comportamentale şi de experienţă individuală la durere.

Melzack şi Casey sugerează, în 1968, că impulsurile care pleacă din cordonul medular dorsal, respectiv din celulele „în T" sînt proiectate spre creier pe trei căi (Arseni şi Oprescu, 1982) :

— o cale cu conductibilitate rapidă, care se proiectează în talamusul somatosenzitiv şi în scoarţa cerebrală, fiind în legătură cu caracterul senzitiv-discriminativ al durerii ;

— a doua cale, cu conductibilitate lentă, care se proiectează în ariile reticulare mediale ale trunchiului cerebral şi în sistemul limbic, contribuind la dimensiunile caracteristicilor afectiv-emoţionale ale durerii ;

— a treia cale formată din fibrele cu conductibilitatea cea mai rapidă, cu rol în activarea proceselor neurocorticale (aprecierea experienţei dureroase, trecute, de discriminare şi de motivaţie).

b. Carragal (1976) (citat de Arseni şi Oprescu, 1982) consideră că stimulii cutanaţi ar activa în mod simultan atît fibrele groase, cît şi pe cele subţiri :

— impulsurile vehiculate de fibrele groase ar stimula celulele „în T" şi simultan pe cele intermediare din substanţa gelatinoasă Rolando ;

— celulele intermediare, la rîndul lor, ar induce un *efect inhibitor presinaptic* asupra fibrelor groase şi subţiri. S-ar evita astfel ca impulsurile vehiculate de fibrele groase şi subţiri să ajungă ea atare la celulele „în T" din cordoanele posterioare ale măduvei, dar ar permite să ajungă la neuronii intermediari din substanţa gelatinoasă Rolando.

Dat fiindcă impulsurile periferice sînt continue, celulele intermediare din substanţa gelatinoasă ar fi supuse unor efecte opuse, excitatoare (din partea fibrelor groase) şi inhibitoare (din partea fibrelor subţiri). Deci, totul ar depinde de impulsurile vehiculate de rădăcinile dorsale : dacă predomină impulsurile inhibitoare vehiculate de fibrele subţiri, neuronii intermediari din substanţa gelatinoasă nu mai sînt activaţi, inhibiţia presinaptică nu se mai produce, ceea ce echivalează cu o desinhibiţie. Consecinţa : „bariera" rămîne deschisă, iar celulele „în T" din coarnele posterioare, fiind activate direct de stimulii periferici, ating şi depăşesc „pragul critic". În aceste condiţii durerea este percepută şi, în plus, sînt declanşate „sistemele de acţiune".

B. Modularea descendentă

Modularea descendentă este, în esenţă, endonevraxială ; ea se realizează prin intermediul unei serii de sisteme descendente, care, topografic, se regăsesc la diferite nivele ale trunchiului cerebral, în complexul diencefalohipofizar rostral, atingînd nivelul cortexului cerebral ; funcţional, ele exercită un inhibitor asupra interneuronilor spinali.

Scanned with OKEN Scanner

Bazele structurale și funcționale ale modulării endonevraxiale ale nocicepțiunii pot fi sistematizate după cum urmează :

1. ARIILE DIN FORMAȚIUNEA RETICULARĂ A TRUNCHIULUI CEREBRAL

Acestea exercită pe căi descendente o acțiune algoinhibantă asupra neuronilor nociceptivi. Este vorba de căi descendente cu rol important în modularea durerii ; originea lor se află în nucleii reticulari și ai rafeului (*nucleus magnus*) a căror stimulare electrică induce o anestezie reală ; fibrele acestor căi coboară lateral atît în ariile terminale ale aferențelor primare, cît și în cele de origine ale tractului spinotalamic.

2. SUBSTANȚA GRI PERIAPEDUCTALĂ ȘI PERIVENTRICULARĂ

La nivelul ei se descriu :

— o „hartă" de arii periapeductale mezencefalice, a căror stimulare electrică induce anestezie, fără alterări ale stării de conștiență (Mayer, 1971) ;

— un complex de substanță gri periventriculară (Mayer și Liebeskind, 1974), în care analgezia indusă electric este un fenomen activ, de inhibiție a neuronilor algosenzitivi, în special a celor din lamina 5 Rexed din substanța gelatinoasă Rolando (Liebeskind și colab., 1973).

În rezumat :

— dualitatea celor două categorii de fibre algoconductoare ascendente și descendente se menține și intranevraxial ; ele fac legături intercentrale diferite, care explică de ce și fenomenele de însoțire sînt diferite :

— durerea exteroceptivă, mediată de fibrele de tip δ, se însoțește de reflexe de apărare, respectiv de fugă, tahicardie, hipertermie, hiperglicemie și midriază ;

— durerea interoceptivă, mediată de fibrele de tip C, se însoțește de bradicardie, hipotensiune și vărsături.

De-a lungul traiectului prin măduvă și centrii nervoși superiori, în formațiunile senzitive, impulsurile algogene sînt supuse unei serii de influențe inhibitoare și facilitatoare înainte de a fi transformate în senzații diferențiate de durere. Acestea sînt proiectate, conform schemei corporale, spre ariile de plecare ale impulsurilor algogene descendente. Proiecția se realizează prin căile de conducere, iar localizarea ei este foarte precisă pentru durerile epicritice și difuză pentru cele protopatice.

În cursul vehiculării intranevraxiale, impulsurile durerii elementare sînt remaniate calitativ. Remanierea se realizează, în parte, prin participarea sistemului reticular activator ascendent și, în parte, prin participare talamică. La nivel talamic se realizează nuanțarea afectivă : durerea începe să se transforme din simplă senzație elementară în suferință complexă. Procesul de transformare se desăvîrșește prin intermediul sistemului reticular activator ascendent : impulsurile aferente mediate de acesta, activînd nucleii talamici de asociație, cu proiecție corticală prefrontală, integrează toate componentele care transformă durerea elementară în durere psihică. Integrarea are ca suport, pe lîngă sistemul reticular de

Scanned with OKEN Scanner

asociaţie din talamus, scoarţa prefrontală şi sistemul rinencefalic („creierul durerii"), care conferă senzaţiei dureroase caracterul emoţional. Scoarţa prefrontală (componentă a „creierului durerii") individualizează durerea. Conexiunile majore ale ariilor prefrontale şi rinencefalice cu sistemul vegetativ explică, în mare măsură, atitudinea afectiv-emoţională şi reacţiile vegetative care însoţesc durerea.

Intervenţia substanţelor nevraxiale endogene cu efect analgezic (cefalinele şi endorfinele) în controlul durerii se realizează prin intermediul receptorilor opioizi, cu localizare în multiple arii, în special în cele rinencefalice (septale, amigdaliene, *stria termalis*), striate, diencefalice, reticulare, în tractul descendent trigeminal şi în cornul dorsal medular. Asupra lor acţionează cele două tipuri de peptide endogene cu potenţe opioide, care îndeplinesc funcţia de neurotransmiţători şi de modulare a durerii. Ne referim la substanţele nevraxiale endogene cu efect analgezic atribuite neuronilor enkefalinergici la nivele variate ale nevraxului, dar în strînsă legătură cu sistemele algoconductoare (în special cu substanţa gelatinoasă Rolando).

3. RELEUL DE REPREZENTARE TALAMICĂ A DURERII

Este reprezentat de :

— complexul nuclear talamic ventro-postero-lateral (VPL), principala arie de proiecţie a sistemului spinotalamic care se intrică cu proiecţia formaţiunii reticulare şi cu cea lemniscală. VPL ar reprezenta în special ariile de proiecţie a tractului neospinotalamic (Kerr, 1979);

— complexul nuclear talamic posterior, la la nivelul căruia proiecţia este bilaterală, fără să existe o somatotopie la fel de evidentă ca cea din VPL;

— nucleii laminari, paralaminari, *limitans* şi *centrum medianum* par a reprezenta arii de proiecţie atît trigeminală, cît şi spinală :

— în nucleii *limitans* (la frontiera mezodiencefalică) şi cei intralaminari pare a se proiecta grupul medial de fibre din tractul spinotalamic. Acesti nuclei nu ar avea proiecţii corticale, ci numai proiecţii palidale;

— în nucleii paralaminari se proiectează direct fibrele ascendente aparţinînd sistemului paleospinotalamic care mediază durerea primară.

4. PARTICIPAREA CORTICALĂ

În scoarţa emisferelor cerebrale se pot delimita trei arii senzitive :

— aria S_1 include în special girusul postcentral şi lobul paracentral, extinzîndu-se anterior şi pe girusul paracentral, iar posterior puţin peste sulcusul postcentral;

— aria S_2 este delimitată în partea posterioară a buzei superioare a şanţului silvian;

— aria S_3 aflată pe suprafaţa medială a scoarţei cerebrale (neconfirmată).

Ariile senzitive S_1 şi S_2 au o somatotopie precisă; deşi li se cunosc proiecţiile talamice în legătură cu complexul nuclear ventrobazal şi grupul nuclear posterior, nu se poate preciza dacă au vreun rol sau o semnificaţie

în mecanismele complexe ale durerii (fig. 28.2). Înseamnă că semnificaţia participării corticale la mecanismul durerii nu poate fi neocorticală, limitată la ariile de proiecţie somestezică. Participarea corticală la fenomenul durerii nu priveşte senzaţia dureroasă ca atare, ci, în mod predominant şi determinant, evaluarea senzaţiei dureroase şi reacţia afectiv-emoţională.

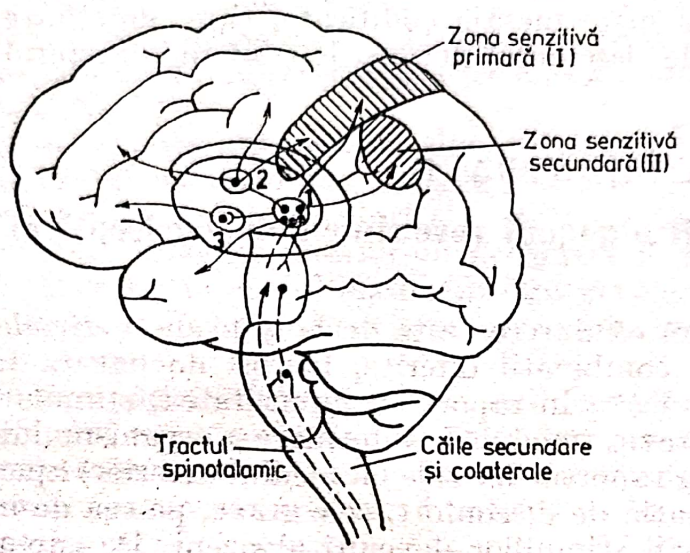


Fig. 28.2. — Relaţiile dintre sistemele specific şi nespecific ale durerii cu sistemul talamic difuz şi ariile de proiecţie corticală (după Arseni şi Oprescu, 1967). 1 = nucleul ventral posterior; 2 = sistemul reticular difuz; 3 = nucleul dorsomedial.

Este vorba de aspecte care ţin de structurile neo- şi paleocorticale, de *sistemul rinencefalic*; structurile acestuia (hipocampul, complexul amigdalian, complexul habenular, dental, septal etc.) au strînse conexiuni hipotalamice şi talamice, în mod tot atît de semnificativ cu formaţiunea reticulară din trunchiul cerebral şi proiecţiile ei ascendente şi descendente.

IV. SUPORTUL MORFOFUNCŢIONAL AL SISTEMULUI ALGIC

În limbaj cibernetic, se poate considera că, în general, conceptul de durere include cel puţin trei componente:

— detecţia de către organism a unor stimuli (algogeni) şi semnalizarea evenimentelor nocive — *recepţia* aşa-numită *nociceptivă* (etapa de intrare);

— percepţia conştientă sau recunoaşterea sistemului nociceptiv — *durerea* (etapa de integrare);

— răspunsul afectiv, comportamental sau emoţional faţă de durere — *suferinţa* (etapa de ieşire).

În acest cadru, evenimentele nociceptive devin algogene prin intensitate şi durata acţiunii lor sau prin leziunile pe care le produc la nivelul aparatului de *recepţie*. Aici, ele sînt detectate şi de aici sînt generate sarcinile electrice, care, vehiculate, analizate şi modelate extra- şi intranevraxial, capătă caracterul de semnal al unei senzaţii neplăcute de disconfort, numită convenţional durere. Este vorba de *percepţia conştientă a*

durerii, respectiv de recunoașterea stimulului nociceptiv devenit durere; urmează corolarul ei *suferința*; recunoașterea și corolarul ei nu sînt posibile în absența structurilor neuronale centrale.

O precizare: sarcinile electrice vehiculate de diversele sisteme neuronale (periferic, spinotalamic și talamocortical) nu reprezintă durerea. Ele reprezintă numai niște mesaje codificate, care, descifrate și modelate la diversele etaje ale sistemului nervos, le conferă caracterul de semnale ale durerii.

A. ETAPA DE INTRARE

a. Stimulii algogeni (evenimentele nociceptive)

Se consideră că durerea este declanșată de o *stimulare multimodală*, care include, în combinații diferite, factori de natură fizică (mecanică, termică sau chimică*; în raport cu intensitatea, stimularea multimodală generează somestezia (modul de informare a organismului asupra propriei condiții și asupra raporturilor sale cu mediul exterior): perturbările moderate produc senzația de disconfort, cele grave, pe cea de intensitate suplimentară a acțiunii stimulilor deveniți algogeni. De exemplu, în durerea care însoțește procesele inflamatorii intervin factori fizici (de presiune, de distensie) și chimici rezultați din distrucțiile tisulare etc.; în leziunile traumatice intervin simultan factori fizici (agenți traumatici) și chimici (eliberare de substanțe chimice din țesutul traumatizat).

Stimulii mecanici: distensia organelor cavitare, a capsulei unor organe parenchimatoase, a periostului, a ligamentelor, a durei mater, precum și tracțiunile și distorsiunile vasculare, de vasodilatație și vasoconstricție.

Stimulii termici: temperatura radiantă care ajunge la valori de 45°C (echivalează cu cantitatea de căldură necesară pentru a produce leziuni tegumentare). S-a stabilit că:

— pentru a genera durere este necesară o cantitate de energie calorică de aproximativ 2 000 de ori mai mare decît cea necesară producerii senzației termice;

— între atingerea pragului dureros și intensitatea maximă au fost stabilite 21°C;

— unitatea de măsură este *dolul*, care echivalează cu diferența abia perceptibilă între două grade;

— clinic, durerea determinată de stimulii termici este indusă de arsuri.

Stimulii chimici par a fi cei care produc propriu-zis durerea; în producerea ei, rolul factorilor chimici este limitat la eliberarea de substanțe chimice declanșatoare a durerii. În această categorie intră:

— *grupul aminelor*, mai ales histamina (produc durere de scurtă durată), acetilcolina (produce durere dacă este potențată de histamină), serotonina etc.;

---

* Stimulii electrici sînt utilizați fără rezultate concludente în tehnicile de testare a pragului la durere.

— *grupul peptidelor*, dintre care cele mai eficiente sînt bradikininele (arginil-lizil, metionil-lizil, bradikinine)* și substanța P**,

— *alte substanțe*: prostaglandinele ***, angiotonina etc.

În concluzie, nu există stimuli algogeni specifici; există numai stimuli nociceptivi, care după grupare și intensitate produc o stimulare multimodală dolorigenă; după locul de acțiune, stimularea dolorigenă (fenomenul nociceptiv) este *exteroceptivă* (declanșează durerea superficială, tegumentară, epicritică) sau *interoceptivă* (declanșează durerea profundă, viscerală, protopatică).

— *Stimulii nociceptivi exteroceptivi* sînt dolorigeni numai în măsura în care provoacă leziuni tegumentare. Aceștia sînt reprezentați de înțepături, compresiuni, plăgi, arsuri, zdrobiri etc. Aceiași stimuli aplicați, de exemplu, pe mucoasa organelor interne nu declanșează durerea. Aceasta explică de ce, de exemplu, în cursul instituirii fără anestezie a unui „anus contra naturii", intestinul poate fi secționat cu termocauterul, fără a declanșa senzația de durere.

— *Stimulii nociceptivi interoceptivi*, tot multimodali și tot mecanici, chimici sau termici, sînt reprezentați de: distensia bruscă a unui organ cavitar condiționată de existența unui obstacol, a unei rezistențe pe traseul organului cavitar în cauză, spasme sau contracții puternice (în special cînd sînt însoțite de ischemie), activitate contractilă normală (în condiții de irigație insuficientă, respectiv de ischemie), iritație, în particular mecanică (mai ales cînd organul este hiperemic). Există și alte circumstanțe dolorigene endogene:

— vasoconstricția, ischemia și hipoxia coronariană consecutivă provoacă durerea anginoasă;

— vasodilatația provoacă dureri migrenoase;

— tracțiunile pe mezenter provoacă durere digestivă;

— distensia provoacă durerea organelor cavitare (de exemplu, durerea intestinală);

— distensia capsulei unor organe parenchimatoase (de exemplu, a capsulei Glisson provoacă durerea hepatică) etc.

Caracterul algogen al stimulilor nociceptivi variază și în raport cu țesutul asupra căruia acționează. Astfel:

— pentru tubul digestiv, stimulii algogeni sînt reprezentați de traumatizarea unei mucoase inflamate, distensia sau spasmul musculaturii netede, tracțiunile pe mezenter etc.;

---

* În doze foarte mici, se pare că stimulează fibrele cu conductibilitate rapidă. Ele nu produc leziuni și sînt rezultatul acțiunii kalikreinei asupra globulinei α-2-plasmatice. În condiții normale, bradikinina eliberată de lizozomi este rapid inactivată de kinaza plasmatică, dar persistă în ariile traumatizate sau inflamate. Ea poate reproduce caracterele inflamației și să scadă „pragul la durere" atît pentru chemoreceptori, cît și pentru mecanoreceptori. În acest mod, stimulii infraalgogeni devin algogeni.

** Este considerată ca mediator în inducerea vasodilatației antidromice a edemului inflamator, a hiperalgeziei cutanate, prin excitarea în doze mici a receptorilor periferici. În plus, are rol de potențare pentru alți mediatori ai inflamației și în fenomenul de nocicepțiune polimodală.

*** Au rol cert de mediatori ai durerii din procesele inflamatorii. Injectarea de prostaglandine direct intradermic (în special PGE_1) produce un efect dureros imediat (în doze mai mari decît cele uzuale existente în exsudatele inflamatorii). Acest efect de scurtă durată este urmat de un efect de hiperalgezie de lungă durată. PGE_1 și E_2 sensibilizează receptorii mecanici și chimici, efectul lor fiind cumulativ, în special în asociație cu bradikininele și cu histamina.

Scanned with OKEN Scanner

— pentru musculatura scheletică, durerea este indusă de : ischemie (baza *claudicației intermitente*), smulgerea fasciculelor tendinoase, necroză, hemoragie, injectarea unei soluții iritante, contractură prelungită (produce un tip particular de durere : *crampă dureroasă*) ;

— pentru miocard, ischemia este singura cauză a *durerii anginoase* sau a celei din *infarctul de miocard* ;

— articulațiile sînt insensibile la înțepături, tăieturi sau cauterizări ; durerea poate fi indusă numai de inflamație sau prin injectarea sinovială a unor soluții saline hipertone ;

— arterele devin dureroase atunci cînd sînt înțepate, traumatizate de pulsații excesive și intense (în unele forme de migrenă), datorită unor boli ale peretelui arterial (în tromboza aterosclerotică, arteritele vaselor craniene etc.) sau tracțiunii, respectiv deplasarea vaselor intracraniene sau meningeale (în cazul unor forme de cefalee).

Pragul de percepție al stimulilor nociceptivi (adică pragul la durere*) este aproximativ același la toți indivizii ; el este coborît prin inflamație și crescut prin anestezie.

Analiza mecanismului de acțiune a stimulilor algogeni a dus la concluzia că, indiferent de origine și de tipul de durere pe care o declanșează, aceștia sînt în esență mărimi fizice, chimice și termice. Pentru a fi algogene, aceste mărimi trebuie să fie suficient de intense, încît să aibă calități nociceptive (Sherrington, 1920) sau efecte lezionale tisulare (Hardy și colab., 1943). Dualitatea acțiunii lor depinde nu atît de calitatea stimulului, cît de substratul care îi recepționează. Lewis (1942) afirmă că unul dintre mecanismele variatelor modalități de acțiune a stimulilor algogeni este de natură chimică : leziunea tisulară produsă de stimul ar elibera anumite substanțe chimice : serotonină, histamină, bradikinină, neurokinină, prostaglandine, ioni de K etc. — denumite factori umorali (*pain productive substances* = PPS), care mediază declanșarea durerii și au efect asupra calibrului și permeabilității capilare. Ele sînt, în primul rînd, mediatori ai proceselor vasculoexsudative caracteristice inflamației și prin intermediul acestora, mediatori ai durerii. În orice caz, intervenția lor în declanșarea senzației de durere este demonstrată. Astfel, salicilații, derivații pirazolici, fenilbutazona etc., blocînd mai ales bradikinina sau/și inhibînd sinteza prostaglandinelor, au efect antiinflamator și analgezic ; antagoniștii serotoninei sînt și ei analgezici.

Numai prin intercalarea unuia sau mai multor mediatori se poate explica faptul că terminațiile nervoase libere cu funcție algoreceptoare continuă să descarce impulsuri electrice și după ce acțiunea stimulului algogen a încetat. În succesiune : stimulul nociceptiv lezează țesuturile, după care acțiunea lui încetează ; țesutul lezat eliberează PPS responsabile de inițierea activității electrice în terminațiile algoreceptoare.

Existența mediației chimice a durerii este confirmată de fapte experimentale, care arată, de exemplu, că stimulul termic începe să devină algo-

---

* Beecher (1957) consideră „pragul la durere" ca fiind prima senzație dureroasă, abia perceptibilă, provocată de un stimul minim pe care un subiect prevenit o poate semnaliza verbal. Această senzație poate fi măsurată prin cea mai scăzută intensitate a stimulului care evocă durerea. „Pragul la durere" este în mod sensibil influențat de substanțele analgezice.

gen aproximativ la 45°C şi că intensitatea durerii pe care o declanşează creşte paralel cu creşterea temperaturii. În această ordine de idei, se ştie că la 45°C, proteinele, coagulîndu-se parţial, încep să elaboreze PPS (?); simultan cu creşterea temperaturii, creşte şi cantitatea de produşi rezultaţi din degradare, deci şi cantitatea de PPS. Se poate presupune că, sub acţiunea stimulului termic, devenit nociceptiv, creşte permeabilitatea membranelor celulare; creşterea de permeabilitate permite ieşirea din celule în interstiţiu a unor proteaze care ar activa PPS aflate sub formă inactivă.

b. Recepţia nociceptivă periferică

Există o teorie temporospaţială a nespecificităţii receptorilor periferici. Aceasta, negînd existenţa de dispozitive periferice algoreceptoare specifice, consideră că există numai terminaţii nervoase mielinice (majoritatea) şi amielinice (foarte fine), cu aspect aparent plexiform, răspîndite extracelular difuz, sub forme variate în tegumente, seroase, fascii, tendoane, muşchi, periost, adventicea vaselor şi submucoasa viscerală. Aceste terminaţii se intrică, dar nu fuzionează: ramificaţiile unei fibre sînt anastomozate între ele, dar niciodată cu ramificaţiile unei alte fibre învecinate. Ele reprezintă, de fapt, terminaţiile prelungirilor periferice ale protoneuronilor receptori, care se găsesc în ganglionii spinali sau în omologii acestora ai nervilor cranieni şi recepţionează, deopotrivă, acţiunea stimulilor tactili, termici şi chimici; pentru a declanşa însă fenomenul durere, acţiunea stimulilor nociceptivi trebuie să fie foarte intensă. Diferite formaţiuni receptoare (Golgi, Meissner, Vater—Pacini, Ruffini, Krause), specializate în a recepţiona acţiunea frigului, căldurii, presiunii sau tracţiunii, participă la declanşarea fenomenului dureros dacă acţiunea stimulilor respectivi depăşeşte anumite limite de intensitate.

Rezultă că, declanşarea fenomenului dureros este rezultanta depăşirii unui anumit grad de intensitate a acţiunii stimulilor (şi sumaţiei lor), peste o anumită limită de nivel extranevraxial. La aceasta trebuie adăugat că, pe lîngă recepţionarea şi medierea propriu-zisă a impulsurilor declanşate de acţiunea stimulilor nociceptivi, mai intervin şi fenomenele modulatorii, care se produc la diferite nivele ale SN; modularea ar explica neconcordanţa care există deseori între intensitatea durerii (şi a celorlalte senzaţii) şi intensitatea acţiunii stimulului fizic, chimic sau termic care o declanşează.

De remarcat că:

— teritorii cutanate foarte apropiate sînt inervate de neuroni diferiţi;

— densitatea terminaţiilor nervoase libere cu funcţie algoreceptoare nespecifică este mult mai mare la nivel visceral. Aceasta explică şi caracterul durerii tegumentare (netă, localizată etc.), diferit de cel al durerii viscerale (surdă, difuză etc.);

— una dintre particularităţile acestor terminaţii nervoase libere este adaptabilitatea lor foarte lentă la stimulii algogeni, ceea ce explică persistenţa senzaţiei de durere după încetarea acţiunii stimulului nociceptiv.

Scanned with OKEN Scanner

INSENSIBILITATEA LA STIMULII ALGOGENI

Corolarul insensibilității la stimulii algogeni este imposibilitatea de declanșare a senzației de durere. Ea caracterizează analgia congenitală și infirmitatea motorie cerebrală:

A. **Analgia congenitală.** Se caracterizează prin insensibilitatea terminațiilor nervoase libere și a aparatelor receptoare tegumentare la stimulii algogeni. Sensibilitatea la condițiile algogene endogene este conservată. Mai exact, este abolită sau redusă sensibilitatea la arsuri, compresiuni, înțepături, procese degenerative, zdrobiri ale pielii, mucoaselor și scheletului, dar este conservată sensibilitatea la distensie, spasm etc. al organelor cavitare, la ischemia organelor parenchimatoase etc. În majoritatea cazurilor, analgia interesează sensibilitatea la durerea exteroceptivă (uneori, boala se manifestă numai prin hipoalgie). În aceste cazuri, organismul este lipsit de un important dispozitiv de alarmă și de protecție; agresiunile, în mod normal evitabile grație durerii, își exercită liber acțiunea, determinînd leziuni începînd încă de la naștere.

Nu se cunoaște cauza bolii. Se presupune că ar fi deficitul activității unuia sau mai multor sisteme enzimatice; presupunerea este sugerată de ameliorarea analgiei, care se observă deseori, în cursul dezvoltării ontogenetice, în timpul căreia s-ar reduce acest deficit prin maturarea enzimelor incriminate.

B. **Infirmitatea motorie cerebrală.** Se însoțește de spasme musculare, uneori intense (de exemplu, la anumiți atetozici). Absența durerii apare cu atît mai paradoxală cu cît spasmele intense la bolnavii de tetanos se însoțesc de o durere foarte intensă.

Explicația probabilă a acestui paradox este aceea că toate contracțiile excesive ale atetozicului sau spasticului sînt sigur datorate unui exces de stimuli facilitanți sau unei insuficiențe a stimulilor inhibitori, care parvin la motoneuronii α și γ. Indiferent de natura acestor stimuli, activitatea fibrelor recurente și a celulelor Renshaw rămîne normală. Deci, frecvența descărcărilor motoneuronale la spastici și atetozici este normală, la bolnavii de tetanos sau la cei cu tumori medulare este excesivă; această frecvență excesivă a descărcărilor face ca spasmul să fie deosebit de dureros.

Dacă la bolnavii cu infirmitate motorie cerebrală apare durerea, ea indică o complicație tendinoasă, capsuloligamentară sau osteoradiculară; apariția durerii în cazul acestei complicații rezidă totdeauna într-un conflict repetat între diferitele grupe musculare contractate excesiv sau între grupele musculare antigravitaționale și greutate. În plus, intervine și vîrsta: excepționale la copii, durerile devin mai frecvente la adolescenți și foarte frecvente la adulți. De precizat că la acești bolnavi sînt dureroase nu contracțiile musculare, ci consecințele secundare ale contracțiilor asupra tendoanelor, ligamentelor, capsulelor articulare, articulațiilor, oaselor. Este vorba de rezistențe musculare excesive, ce antrenează un dezechilibru tendinos și osteoarticular, care este cauza nu directă, ci originară, a durerii ce apare la bolnavii suferind de infirmitate motorie cerebrală.

c. Fibrele aferente algoconductoare

Sînt clasice cunoştinţele asupra raportului direct proporţional dintre diametrul unei fibre şi viteza de conducere a impulsurilor nervoase aferente :

— fibrele cu diametru mare se caracterizează prin viteza de conductibilitate rapidă, pragul coborît de excitabilitate şi rezistenţa scăzută la compresiune ;

— fibrele cu diametru redus se caracterizează prin viteza de conducere lentă.

Aceste raporturi sînt valabile şi pentru aferenţele impulsurilor declanşate de acţiunea stimulilor mecanici, termici şi chimici şi sînt grupate în :

Spectrul fibrelor de tip A mielinizate cu conductibilitate atît aferentă, cît şi eferentă ; în componenţa lor intră :

— fibrele Aα, cu viteza de conductibilitate mare şi diametrul cel mai mare, fără funcţie algoconductoare, cu originea în dispozitivele proprioreceptoare ; majoritatea fac sinapsa în coloana Clarke, constituind apoi tractul spinocerebelos (fig. 28.3) ;

— fibrele Aβ, cu diametrul mare, în majoritate intrînd în constituţia tractelor medulare dorsale, ar media sensibilitatea tactilă, de presiune şi musculară ;

— fibrele de tip Aγ şi Aδ, cu diametrul mare, mediază sensibilitatea tactilă, termică şi dureroasă ; la nivel intranevraxial, ele intrînd în constituţia tractului spinotalamic (tractul durerii). Dintre aceste două variante, fibrele de tip Aδ sînt corelate, în special, cu medierea *durerii primare*, percepută practic instantaneu, după acţiunea stimulului nociceptiv. Durerea percepută prin aceste filiere are caracter de înţepătură (fig. 28.3).

Spectrul fibrelor de tip C nemielinizate, cu diametrul cel mai mic, mediază durerea *secundară*, cu caracter de arsură şi percepută tardiv. În componenţa lui intră :

— fibrele aferente algoconductoare şi

— fibrele simpatice preganglionare.

Spectrul fibrelor de tip B este reprezentat de ramurile vegetative preganglionare asemănătoare funcţional cu fibrele cele mai subţiri din spectrul celor de tip A.

Aceste tipuri de fibre se constituie în *aferenţele algoconductoare extranevraxiale* ; acestea, deşi urmează traiecte diferite, greu de încadrat într-o topografie perfect delimitată, converg către rădăcinile spinale dorsale (şi uneori către cele ventrale) care reprezintă adevărate căi extranevraxiale comune ; către ele converg impulsuri care declanşează dureri, împărţite relativ în funcţie de topografia (aproximativă) a fibrelor lezate în :

— durerile radiculare ;

— durerile superficiale cutanate (ale pielii trunchiului şi membrelor) ;

— durerile structurilor profunde ale muşchilor, tendoanelor, fasciilor, articulaţiilor ;

— durerile viscerale ;

— durerile nervilor periferici.

Este o sistematizare didactică necesară pentru a grupa şi a face comprehensibilă patogenia diferitelor tipuri de dureri extranevraxiale ; etiologia lor este frecvent traumatică şi/sau metabolică (neuropatii dia-

betice, amiloidozice etc.). Cele de natură traumatică îmbracă două aspecte care pot exista separat sau asociat :

— cu caracter de arsură, așa-numita *durere secundară*, topografic limitată ;

— cu *caracter hiperpatic* (mai difuză, cu latență mai prelungită și frecvent asociată cu reacții vasomotorii), apare frecvent (dar nu totdeauna) datorită unui nevrom, care se constituie în bont, după amputația unui membru.

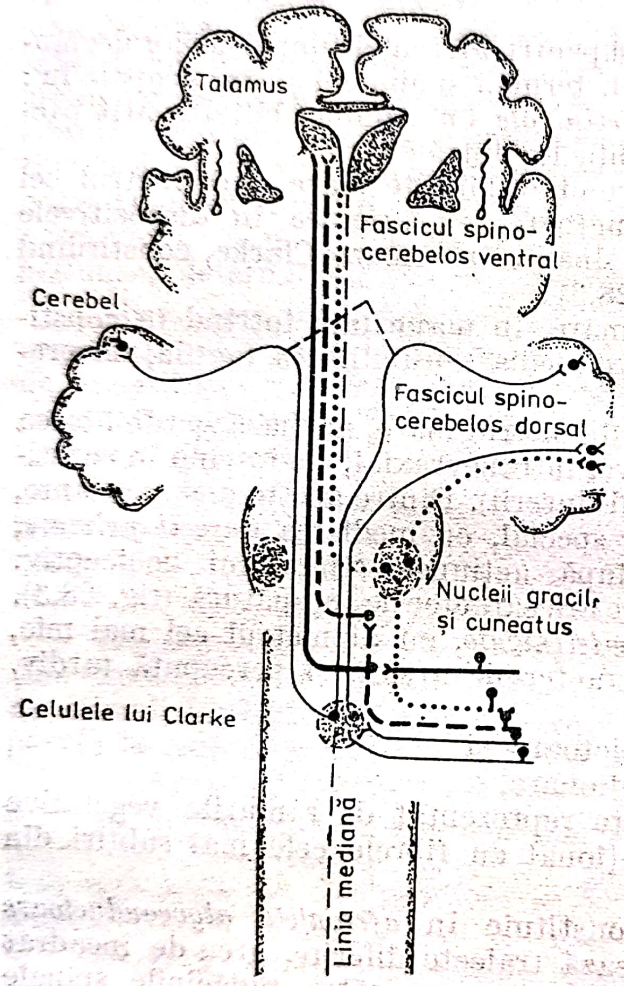


Fig. 28.3. — Calea impulsurilor senzitive după intrarea lor în măduvă. Căile sensibilității termice și dureroase se găsesc în fasciculul spinotalamic de partea opusă.
1. Căile pentru senzațiile dureroase și termice (urcă în fasciculul spinotalamic dorsal de partea opusă). 2. Calea pentru tact și sensibilitate proprioceptivă (urcă în cordoanele posterioare : de aici, se împart spre talamus și cerebel. 3. Calea pentru tact și localizare tactilă : după ce merg prin coloanele posterioare, fibrele se încrucișează spre fasciculul spinotalamic central de partea opusă. 4. Fasciculele spinocerebeloase ventral și dorsal.

1. FIBRELE ALGOCONDUCTOARE CARE VEHICULEAZĂ DUREREA RADICULARĂ (tabelul 28.I)

Sînt reprezentate de fibre mielinice de tip A și de fibre amielinice de tip C*. Deși ambele categorii de fibre prezintă o evidentă suprapunere funcțională și anatomică, avînd același traiect spinal și aceleași zone sinaptice :

— fibrele mielinice de tip Aδ transmit impulsuri nociceptive care declanșează așa-zisa *durere primară acută*, cu latență ;

* Fibrele mielinice sînt mai sensibile la hipoxie, de aceea ischemia face să dispară la început răspunsul primar (durerea imediată), iar cocaina, acționînd în primul rînd asupra fibrelor amielinice, suprimă durerea întîrziată înaintea celei imediate.

— fibrele amielinice de tip C transmit impulsuri care declanşează aşa-zisa *durere secundară*, cu latenţă prelungită (durerea întîrziată) cu caracter de arsură, surdă, profundă şi persistentă.

Transmiterea prin aceste două categorii de fibre pare să asigure aferenţa algogenă periferică, în special cea radiculară şi mai puţin cea intranevraxială; ambele intră atît în structura rădăcinilor dorsale, cît şi în aceea a celor ventrale ale nervilor rahidieni, iar afectarea lor generează *dureri radiculare* (tabelele 28.I, 28.II). Acesta este rezultatul acţiunii fie asupra rădăcinilor dorsale, fie asupra celor ventrale a numeroşi

Tabelul 28.I

Durerile radiculare şi ganglioradiculare

Durerile radiculare			Durerile ganglio-radiculare
Durerile cervicale şi cervicobrahiale	Durerile radiculare ale trunchiului	Durerile radiculare lombosacrate	
— Traumatisme vertebro-radiculo-medulare cervicale — Discopatie vertebrală cervicală — Cervico-brahialgii inflamatorii — Cervico-brahialgie de etiologie tumorală benignă — Cervico-brahialgii de etiologie tumorală malignă	— Traumatisme vertebro-radiculomedulare toracale — Discopatie vertebrală toracală — Radiculoalgii toracale inflamatorii — Radiculoalgii vertebrale tumorale	— Lombalgii discopatice — Durerile paraplegicilor — Radiculoalgii lombocrurale de origine tumorală — Radiculoalgii lombocrurale prin anomalii congenitale — Radiculoalgii lombocrurale dismetabolice	— Durerile din herpes zoster — Durerile din membrul fantomă — Cauzalgiile — Plexalgiile

Tabelul 28.II

Caracteristicile şi cauzele durerilor radiculare

Caracteristici generale	Durerile radiculare			Durerile ganglio-radiculare
	Durerile radiculare cervicale şi cervicobrahiale	Durerile radiculare ale trunchiului	Durerile radiculare lombo-sacrale	
— Fixitatea teritoriului pe care sînt resimţite (corespunde sistematizării dermatomice); — Discontinuitate în intensitate — Declanşarea sau accentuarea prin creşterea bruscă a presiunii LCR — Accentuarea în decubit prelungit — Mai frecvent, poliradiculare	— Prin discopatie vertebrală cervicală — Prin traumatisme vertebro-radiculomedulare cervicale — Inflamatorii — Tumorală (benignă sau malignă)	— Prin discopatie vertebrală toracală — Inflamatorii — Tumorale	— Lombocruralgii discopatice — Paraplegice — Tumorale — Prin anomalii congenitale — Dismetabolice	— Din membrul fantomă — Cauzalgii — Plexalgii — Din herpes zoster

Scanned with OKEN Scanner

factori iritativi (mecanici, inflamatori, trofici) și au următoarele caractere :

— sînt resimțite pe un teritoriu superpozabil sistematizării dermatomice ;

— sînt discontinue ca intensitate, cu exacerbări pe un fond dureros ;

— pot fi declanșate sau accentuate prin creșterea presiunii LCR în tuse, strănut, defecație etc. ;

— sînt, rar, monoradiculare și, frecvent, pluriradiculare.

Producerea durerilor radiculare rezultă din implicarea directă sau indirectă a rădăcinilor nervilor rahidieni într-un proces patologic, care poate fi de natură inflamatorie sau compresiv-iritativă (tabelul 28.III) ; în producerea lor intervin, indiferent de etiologie, un factor mecanic și unul congestiv :

Tabelul 28. III

Dureri prin leziuni de nervi periferici

Sindroame dureroase prin iritație/compresiune

— Sindromul scalenic anterior
— Sindromul de disrupție a plexului brahial
— Sindromul de tunel carpian
— Meralgia parestezică
— Contuziile de nervi periferici
— Durerile din bontul de amputație
— Durerile din membrul fantomă
— Cauzalgiile

Sindromul dureros din nevroamele comune

Factorul mecanic este reprezentat de compresiunea directă sau indirectă (inflamatoare) a unei rădăcini, a unei perechi simetrice de rădăcini sau a mai multor rădăcini senzitive ale nervilor rahidieni :

— dacă compresiunea produce întreruperea funcțională sau anatomică, respectiv a rădăcinilor, durerea dispare ;

— dacă compresiunea este radiculomedulară, durerea radiculară se însoțește de o componentă locoregională surdă, profundă și difuză, asociată cu contractura moderată a musculaturii segmentului metameric corespunzător.

Factorul congestiv, consecutiv ischemiei însoțită de congestia venoasă asupra factorului iritativ, explică simptomele la distanță care însoțesc durerea radiculară.

Durerile radiculare sînt de două tipuri :

— *Durerile de tip nevralgic* (prin compresiunea iritativă a rădăcinilor dorsale), vii și intermitente, pătrunzătoare, asociate cu parestezii și furnicături, iradiază rapid pe întreaga arie deservită de rădăcina dorsală supusă compresiunii iritative. Teritoriul acestei arii este mai întins decît cel al dermatomului. Explicația : durerea iradiază și din structurile profunde inervate de rădăcina afectată.

Compresiunea iritativă se poate exercita dominant fie asupra fibrelor din structura rădăcinilor dorsale, care mediază durerea superficială (cutanată), fie asupra celor care mediază durerea profundă (din mușchi, fascii, tendoane, periost etc.) :

— în primul caz, durerea, care se suprapune sistematizării topografice a dermatoamelor, este superficială, cu caracter de înţepătură, resimţită predominant în segmentele distale şi extinsă proximal;

— în al doilea caz, durerea este profundă, surdă, constrictivă, se accentuează la mişcare şi nu se suprapune sistematizării topografice a dermatoamelor.

— *Durerile de tip mialgic* sînt mediate de rădăcinile ventrale ale nervilor rahidieni; în structura lor au fost evidenţiate cel puţin două tipuri de fibre:

— unele mielinice, cu diametrul mare, de tip Aδ, care sînt eferente şi inervează musculatura tributară;

— altele subţiri, aferente, care se integrează în căile algoconductoare ventrale; originea lor este în fibrele musculare, iar durerea pe care o vehiculează este de tip mialgic (în opoziţie cu durerea de tip nevralgic mediată de rădăcinile dorsale).

Durerile de tip mialgic sînt produse direct de compresiunea iritativă a rădăcinilor ventrale, determinată, la rîndul ei, de o hernie discală, de compresiunea zonelor la nivelul cărora ramurile nervoase periferice ating sau perforează fascia (puncte mialgice dureroase) sau de hiperexcitabilitatea neuromusculară.

Nici durerea de tip mialgic, lancinantă, profundă, cu localizare proximală şi iradiere distală, nu se suprapune sistematizării dermatomice; ea poate avea altă distribuţie decît distribuţia durerii radiculare.

Tipul mialgic de durere condiţionată de hiperexcitabilitatea neuromusculară se manifestă prin *hiperalgezie* şi se caracterizează prin contractura unor grupe musculare. Aceasta se accentuează în mers, procese congestive, înot sau chiar somn, condiţionînd o durere sub formă de crampă de tip *claudicaţie intermitentă*, dar cu etiopatogenie diferită de durerea care însoţeşte claudicaţia intermitentă din arterite.

Stimulul algogen pentru aşa-numitele „puncte mialgice" este mecanic: compresiunea reprezintă sursa primară a durerii şi dispare prin infiltraţia punctelor mialgice cu novocaină.

Intervalul de timp care separă momentul acţiunii stimulului nociceptiv de apariţia celor două tipuri de dureri radiculare, adică perioada de latenţă, este în funcţie de distanţa la care se găsesc terminaţiile nervoase libere cu funcţie algoreceptoare de SNC, mai corect depinde de lungimea căilor nervoase extranevraxiale care vehiculează impulsurile dolorigene: cu cît distanţa este mai mare, cu atît durata (perioada de latenţă) creşte (1,9 secunde pentru durerea declanşată la nivelul degetelor membrelor inferioare; 1,3 secunde pentru cea declanşată la genunchi; 0,9 secunde pentru cea de la limita superioară a coapsei). Aşa se explică de ce cele două tipuri de durere (nevralgică şi mialgică) sînt greu de diferenţiat dacă stimularea algogenă îşi exercită acţiunea la rădăcina nervului rahidian; în această ultimă împrejurare, lungimea extranevraxială a celor două tipuri de fibre aferente fiind mai scurtă, nu există diferenţa de durată a perioadei de latenţă care să permită discriminarea centrală a celor două tipuri de dureri radiculare.

Scanned with OKEN Scanner

2. FIBRELE ALGOCONDUCTOARE CARE VEHICULEAZĂ DUREREA SUPERFICIALĂ

Aceste fibre, puţin mielinizate (de tip $A\delta_2$), ajung la nivelul rădăcinilor dorsale, urmînd calea senzitivă a nervilor rahidieni. Distribuţia lor topografică în cadrul schemei somatognozice a permis sistematizarea ariilor cutanate la nivelul cărora se transmit influxurile declanşate de stimulii nociceptivi. Fiecare arie constituie un *dermatom*, care corespunde unui anumit metamer medular; corespondentul metameric al dermatoamelor este precis şi constant sistematizat la nivelul pielii trunchiului; la nivelul membrelor, corespondenţa îşi pierde din precizie, dat fiind că dermatoamele rezultă din reunirea, într-un spaţiu restrîns, a unui număr de metamere ce fuzionează între ele.

3. FIBRELE ALGOCONDUCTOARE CARE VEHICULEAZĂ DUREREA SOMESTEZICĂ PROFUNDĂ

Acestea urmează acelaşi traseu ca cele precedente. Distribuţia lor a sugerat sistematizarea, în cadrul schemei somatognozice, şi a ariilor profunde de la nivelul cărora se transmit influxurile declanşate de stimulii nociceptivi. Aceste arii delimitate de fibrele algoconductoare, care sosesc la măduvă pe calea rădăcinilor posterioare, se numesc *sclerotoame*. Spre deosebire de dermatoame, precis şi constant delimitate, sclerotoamele sînt delimitate destul de imprecis, mai ales în segmentele distale; imprecizia este explicată de faptul că, spre deosebire de dermatoame, care sînt rezultatul delimitării practic uniradiculare (deci cu interferenţe restrînse), sclerotoamele sînt rezultatul unor delimitări frecvent pluriradiculare (deci cu interferenţe multiple).

Dintre structurile profunde care intră în conţinutul sclerotomului, periostul are, la acţiunea stimulilor algogeni, pragul de excitabilitate cel mai coborît. Acesta creşte gradat, în următoarea succesiune: ligamente, capsule articulare, tendoane şi muşchi. De reţinut deci, că structurile profunde prezintă praguri diferite de excitabilitate la acţiunea stimulilor algogeni, diferenţe care corespund unor densităţi diferite ale dispozitivelor algoreceptoare.

În afara aferenţelor care mediază durerea structurilor profunde *via* rădăcinile dorsale, există şi fibre algoconductoare care pornesc de la muşchi, folosesc rădăcinile ventrale drept căi de tranzit şi ajung, prin ramul posterior al nervilor rahidieni, în rădăcinile dorsale. Teritoriile deservite de aceste fibre constituie *miotoamele*, care nu se suprapun sclerotoamelor, dar constituie părţi integrante ale lor.

În general, durerea somestezică profundă are un caracter surd, continuu, chinuitor şi dificil de localizat. Deseori, ea are caracter de durere referită (proiectată) şi se însoţeşte de greaţă, vărsături, hipotensiune, bradicardie etc. Stimulii adecvaţi ai durerii somatice profunde sînt: traumatismele, anumite substanţe chimice, iar în cazul muşchilor, contractura prelungită, ischemia şi mai ales contracţia ritmică în condiţii de ischemie sau de respiraţie într-o atmosferă săracă în O_2.

În categoria durerilor somestezice profunde se descriu durerile osteoarticulare (reumatismale) şi periarticulare musculare.

Durerile osteoarticulare (reumatismale) și periarticulare (musculare) sînt variate, deoarece diferitele forme de reumatism nu au nici etiologie, nici patologie comună. În afară de afectarea aparatului locomotor, singura trăsătură comună a diferitelor forme de reumatism este durerea cu corolarul ei — limitarea mobilității (de la anchiloza dureroasă reversibilă a unei singure articulații la imobilizare completă).

— *Durerea în reumatismul extraarticular.* Majoritatea durerilor numite prin consens „reumatice" sînt generate de reumatismul extraarticular al părților moi (mialgii, tenopatii, bursite, unele afecțiuni ale țesutului conjunctiv subcutanat și ale paniculului adipos etc.). Localizările cele mai frecvente ale simptomului cardinal, durerea, în această formă de așa-zis reumatism, sînt: centura scapulară, fosele lombare, structurile periarticulare ale umărului, cotului și genunchiului etc. În nici una din aceste localizări nu s-au decelat leziuni la nivelul articulațiilor corespunzătoare. Desigur, în absența leziunilor, durerea este cea care limitează mișcările. De fapt, este vorba de un sindrom mialgic, o durere musculară, întreținută de stimularea neobișnuită și prelungită a terminațiilor nervoase senzitive din mușchi.

Stimulul algogen este reprezentat de: exagerarea tonusului de bază al musculaturii, datorită unui viciu de postură, și iritarea fibrelor aferente în cadrul unui sindrom radicular spondilogen. Ambele circumstanțe, exagerînd tonusul muscular de bază, provoacă, la rîndul lor, ischemia care întreține un adevărat cerc vicios: ischemie, durere → creșterea tonusului muscular → agravarea ischemiei etc.

În explicarea sindromului mialgic din așa-numitul reumatism extraarticular se mai adaugă două verigi: chimică și psihică. Lewis (1942) consideră că datorită contracturii ischemice se eliberează substanțe chimice capabile să declanșeze sau să accentueze senzația dureroasă. În categoria factorilor psihici, emoția, pe calea fibrelor de tip Aγ, crescînd considerabil tonusul muscular, augmentează durerea. La circa 30% din bolnavi operează, probabil, un cerc vicios: contractură musculară → durere → teamă permanentă de imobilizare → contractură musculară.

— *Durerea în reumatismele degenerative* este articulară. Mai exact, articulațiile au rol algogen predominant în reumatismele degenerative. Explicația: capsula articulară este inervată exclusiv de terminații nervoase stimulate de artropatie. În evoluția bolii, la artropatie se adaugă leziuni degenerative ale țesutului periarticular. Ca o consecință a acestor leziuni, la durerea articulară se adaugă o durere periarticulară, însoțită de un fenomen tipic: rigiditatea. Aceasta este responsabilă de durerea ce însoțește cracmentele atît de caracteristice artrozelor:

— în *gonartroze* nu există nici un raport între uzura articulațiilor și gradul durerii (10—20% din populația în vîrstă fără dureri reumatismale prezintă indiscutabil gonartroze).

— în *coxartroze*, la baza durerii stau mai mulți factori:
— un factor vascular, de stază venoasă în osul spongios (cînd aceasta depășește un anumit grad de presiune apare durerea);
— un factor muscular (contractura reflexă a anumitor grupe musculare — fesierul mijlociu, adductorii etc.);
— fenomene congestive sinoviale (la originea puseelor dureroase).

— în *epicondilite* (durerea la nivelul locului de inserţie a muşchilor epicondilieni), durerea este condiţionată de :

— microtraumatisme (mai ales la jucătorii de tenis);

— alterarea ligamentului inelar al capului radialului;

— hipertrofia unui lambou al sinovialei care se interpune în interlinia radiohumerală;

— iritaţia unei ramuri a nervului radial.

— în *cervicartroză* (localizarea electivă a durerii, la baza craniului, „sindromul atlasului"), durerea este de origine musculară. Ea iradiază spre trapez şi coloana cervicală şi se asociază cu cefalee occipitală tensională şi ar putea surveni la nivelul inserţiei periostale a muşchilor în timpul unei emoţii (rolul terenului), unei poziţii vicioase (rolul profesiei) sau unei mişcări bruşte (rolul traumatismului). Durerea ar putea fi determinată de însăşi masa musculară în două circumstanţe diferite :

— în contractura acută şi simultană a tuturor muşchilor statici ai gîtului după un traumatism, ca urmare a unei rupturi musculare sau a unui colaps vascular, care pot crea o veritabilă inflamaţie musculară dureroasă;

— în contractura izometrică susţinută (emoţii, anxietate, profesie sedentară), consecinţă a unei ischemii musculare.

— *Contractura musculară susţinută* are rol patogenic în anumite cefalalgii şi în durerile cefei, condiţionată de spasm muscular craniocervical.

În raport cu patogenia acestor forme de durere, studiile electromiografice au demonstrat că factorul contractură musculară scheletică poate genera durerea dacă este suficient de puternică şi, mai ales, dacă este de lungă durată (fixitatea posturală de lungă durată a gîtului şi capului):

— contracturile moderate se însoţesc de hiperemie, deci de flux sanguin crescut;

— contractura puternică şi de lungă durată, producînd compresiunea vaselor proprii musculaturii contracturate, pare a condiţiona ischemia şi durerea congestivă consecutivă. Probabil că şi constricţia arteriolelor care irigă musculatura craniocervicală constituie un factor patogenic al durerii prin contractură musculară (Wolff, 1948), la care se adaugă o serie de factori individuali ca : anxietatea, tensiunea psihică sau depresiunea cu rol, mai ales, în modelarea calităţii şi intensitatea durerii.

4. FIBRELE ALGOCONDUCTOARE CARE VEHICULEAZĂ DUREREA VISCERALĂ

Aceste fibre cu conductibilitate lentă, mai ales de tip C (amielinic), urmează căile vegetative, fără a avea caracterele morfologice sau funcţionale ale acestora. Ele traversează ganglionii vegetativi, fără a face sinapsă la nivelul lor, şi ajung, prin ramurile comunicante, în rădăcinile posterioare (fig. 28.4).

Precizăm că durerea viscerală (dar nu numai ea) este o *durere referită* (proiectată), care include, pe lîngă durere, şi celelalte fenomene care o însoţesc. Ne referim la redorile musculare şi la disfuncţiile vegetative

resimţite pe un teritoriu superficial (dermatomic), care nu corespund (heterotopic) cu sediul leziunii algogene. Este impresionantă localizarea heterotopică relativ constantă a durerii referite; localizarea este previzibilă pentru aceeaşi leziune viscerală şi are valoare diagnostică; constanţa ei presupune existenţa aceloraşi căi care mediază şi modulează durerea superficială. În această categorie intră, între altele:

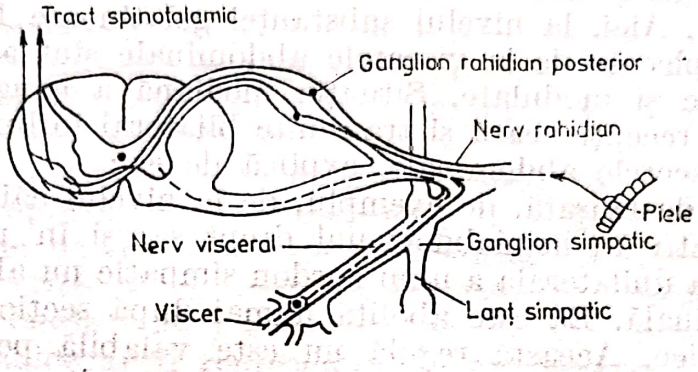


Fig. 28.4. — Căile durerii viscerale.

— durerea din angina de piept şi din infarctul de miocard (indicatoare de ischemie miocardică);

— colica nefretică, în care durerea heterotopă este resimţită în zona inghinoscrotală;

— colica colecistică, în care durerea este frecvent localizată dorsolombar.

Deşi rar sau excepţional, şi unele leziuni somatice, în special cele cu caracter cronic, pot induce dureri heterotopice. În astfel de cazuri, durerea referită se însoţeşte de tulburări psihice mai frecvente şi mai accentuate decît durerile referite de origine viscerală. Asocierea practic constantă a acestei categorii de dureri referite cu tulburări psihice s-ar putea explica (desigur parţial) printr-o deviere de la legea „stabilităţii perceptuale", conform căreia durerea referită ar reprezenta o aşa-numită „metastabilitate perceptuală".

Mecanismul durerii referite este neclar şi controversat.

Unii autori (Sinclair, Wedell şi Feidel, citaţi de Arseni, 1982), pornind de la principiul axonilor bifurcaţi (existenţi la unele mamifere), consideră că mecanismul durerii referite ar avea la bază o „eronată interpretare" la nivelul integrativ al sursei stimulilor nociceptivi; dintr-o astfel de eroare ar rezulta „proiectarea" durerii într-o zonă tegumentară heterotopică.

Alţi autori (Wolff şi Hardy, 1966) îşi bazează explicaţia durerii referite pe existenţa unor grupe neuronale intercalate (neuronii internunciali) plasaţi între căile aferente mediatoare ale impulsurilor algogene de origine viscerală sau din unele structuri somatice profunde, pe de o parte, şi cele cutanate, pe de altă parte.

Durerile abdominale. Organele cavitare (stomac, duoden, intestin subţire, colon, veziculă şi căi biliare) şi peritoneul visceral dispun de o inervaţie exclusiv vegetativă: impulsurile aferente sînt vehiculate, în

majoritate (dacă nu în exclusivitate), de căile simpatice. Se presupune că aferenţele parasimpatice vehiculează numai impulsurile declanşate de dilataţie, iar cele simpatice, pe cele declanşate de tracţiune şi presiune; ultimele ajung la ganglionul celiac, care, deşi impar (adesea multiplu), distribuie bilateral informaţiile senzitive, pe calea marelui şi a micului splanhnic, spre ganglionii lanţurilor simpatice (T_5—L_1) şi, în continuare, spre ganglionii corespunzători din cordoanele posterioare ale măduvei spinării. Aici, la nivelul substanţei gelatinoase Rolando, influxurile algogene plecate de la viscerele abdominale sînt analizate, selecţionate, integrate şi modulate. Situaţia mediană a ganglionului celiac (nepereche), care recepţionează şi transmite bilateral influxurile algogene plecate de la viscerele abdominale, explică de ce:

— durerea declanşată, de exemplu, de la nivelul căilor biliare este proiectată subiectiv în hemiabdomenul drept sau/şi în umărul drept;

— secţiunea unilaterală a unui cordon simpatic nu aboleşte durerea viscerală abdominală. Ea este abolită numai după secţionarea ambelor cordoane simpatice. Această regulă nu este valabilă pentru pancreas (inervat şi de căile spinale) şi colon (pentru acesta din urmă este explicabil de ce secţiunea unilaterală a lanţului simpatic aboleşte durerea de aceeaşi parte).

Ganglionul celiac distribuie bilateral impulsurile dolorigene la nivelul T_5—T_{12} sau L_1. Această distribuţie explică concordanţa foarte aproximativă dintre topografia organului cavitar de la nivelul căruia pleacă impulsurile nociceptive şi zona de proiecţie a durerii declanşată de ele:

— impulsurile nociceptive plecate din treimea superioară sau medie a esofagului declanşează o durere resimţită în zonele de proiecţie a durerii coronariene (retrosternal de o parte şi de alta a coloanei vertebrale);

— durerile declanşate prin stimularea esofagului inferior, stomacului, duodenului şi segmentului proximal al intestinului subţire sînt proiectate pe linia mediană sau paramediană, dreaptă sau stîngă, între apendicele xifoid şi ombilic;

— influxurile algogene care pleacă de la nivelul segmentului distal al intestinului subţire declanşează o durere proiectată aproximativ pe linia mediană între ombilic şi simfiza pubiană;

— impulsurile cu punct de plecare colic declanşează o durere localizată foarte precis de aceeaşi parte.

Procesele patologice localizate la nivelul unor organe cu dublă inervaţie (vegetativă şi spinală) sau care difuzează de la nivelul unui organ cu inervaţie vegetativă spre peritoneul parietal cu inervaţie spinală declanşează o durere viscerală propriu-zisă urmată de una parietală (somatică). Aceasta din urmă este resimţită precis, în dreapta sau în stînga, la nivelul unui anumit dermatom; deplasarea durerii viscerale este o indicaţie a migrării sau difuzării procesului patologic spre structurile sau seroasele cu inervaţie somatică. Aşa se întîmplă, de exemplu, în evoluţia apendicitei acute: inflamaţia localizată la nivelul apendicelui şi al peritoneului visceral declanşează o durere viscerală propriu-zisă proiectată periombilical; prin difuzia procesului inflamator spre peritoneul parietal (structura cu inervaţie spinală), durerea se lateralizează, localizîndu-se exact la jumătatea distanţei dintre ombilic şi spina iliacă dreaptă.

Secvența durere viscerală — durere somatică, precum și caracterul ei permit două concluzii practice :

— durerea abdominală difuză = durerea viscerală care provine de la un organ cavitar și/sau peritoneul visceral ;

— durerea abdominală lateralizată, adesea de o singură parte = extensia procesului patologic spre structurile cu inervație spinală (peritoneul parietal).

Durerea ischemică. Acest tip de durere este în special musculară. În mod normal, contracția musculară nu produce durere. Ea devine dureroasă atunci cînd este susținută și, mai ales, cînd se desfășoară în condiții de hipoxie absolută sau relativă.

Înseamnă că stimulul algogen pentru acest tip de durere este reprezentat de disproporția dintre necesitățile în oxigen ale mușchiului în activitate și cele de irigație. Este deci vorba de durere ischemică cel mai frecvent referită, adică resimțită heterotopic în raport cu veriga ei de declanșare. Lewis (1942) consideră că stimulul algogen propriu-zis al durerii ischemice ar fi reprezentat de un metabolit (factorul „P"), în compoziția căruia ar intra potasiul. Acest metabolit, apărut în condiții de hipoxie, devine algogen prin acumulare.

Procesul ischemic poate implica : mușchiul cardiac, prin insuficiență sau ocluzie coronariană ; arterele și venele periferice, precum și vasele magistrale.

1. Durerea cardiogenă. Nu orice durere localizată în regiunea precordială este cardiogenă ; durerea cardiogenă reprezintă totdeauna manifestarea unei insuficiențe de aprovizionare cu oxigen a miocardului. Mai exact, cauza acestui tip de durere este dezechilibrul brusc dintre aportul și necesitățile în oxigen ale miocardului, care poate fi :

— consecința scăderii aportului (deci cauză vasculară), necesitățile rămînînd nemodificate ;

— consecința creșterii necesităților (cauză miocardică), aportul rămînînd normal.

Înseamnă că durerea anginoasă nu este în mod obligatoriu semnul unui sindrom coronarian. Ea poate fi consecința unei hipertrofii de miocard (de exemplu, prin stenoză aortică), a unei miocardiopatii hipertrofice sau a unei hipertensiuni arteriale excesive, fără nici un fel de atingere coronariană. Unii autori consideră că mecanismul direct al anginei de piept ar fi reprezentat de acumularea intracelulară a produșilor metabolici acizi (de exemplu, lactat, CO_2), consecutivi hipoxiei ; alții incriminează mediatorii polipeptidici de tipul bradikininei și prostaglandinelor.

Durerea anginoasă prin deficit de irigație apare atunci cînd stenoza coronarelor reduce cu cel puțin 70% calibrul vasului. Cu cît mai multe ramuri coronariene sînt stenozate, cu atît durerile sînt mai intense. Durerea reprezintă deci simptomul cardinal în angina de piept. Ea are caracter paroxistic, uneori cu localizare retrosternală, alteori proiectată în regiunea scapulară, pe fața mediană a membrului superior stîng și foarte rar iradiată spre regiunea cervicală stîngă, mandibulară sau bolta palatină. Iradierea durerii anginoase explică faptul că impulsurile algogene declanșate de hipoxia miocardului, împrumutînd calea nervilor cardiaci, mijlocii și inferiori și pe cea a nervilor toracici direcți, traversează (fără

a face sinapse) ganglionii simpatici cervicali, mijlociu și inferior, precum și pe cei toracici T_1 și T_2, poate și T_4 (fig. 28.5). Se pare că densitatea cea mai mare a acestor fibre algoconductoare există în rădăcinile T_2 și T_3 și că în T_1 se află fibrele care proiectează durerea spre umărul superior stîng.

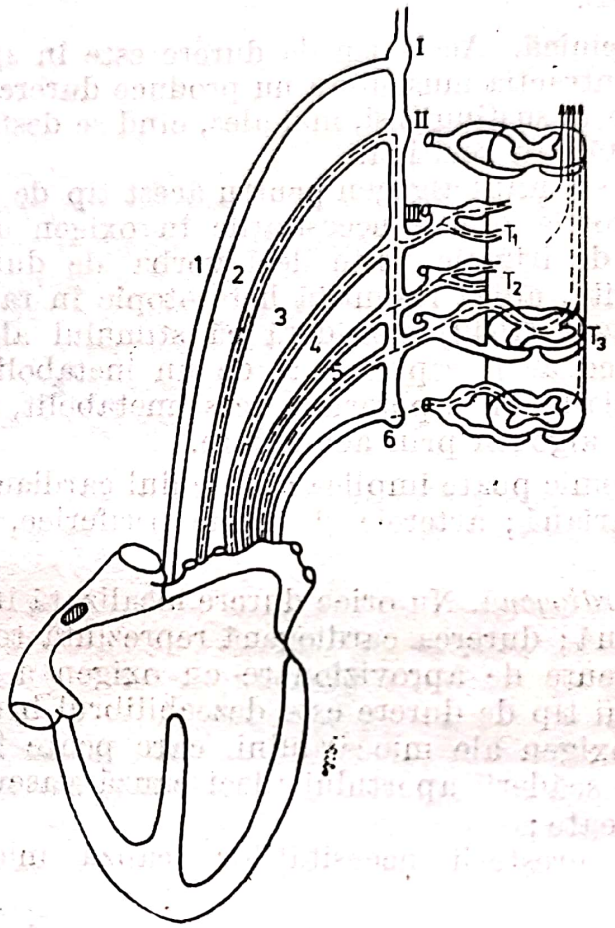


Fig. 28.5. — Schema inervației cardiace (după Arseni și Oprescu, 1967). 1 = nervul cardiac superior; 2 = nervul cardiac mijlociu; 3 = nervul cardiac inferior; 4, 5 = nervi cardiaci toracali direcți; 6 = lanțul simpatic paravertebral.

Durerea cardiogenă prezintă anumite particularități legate de forma clinică a sindromului ischemic: angina de piept stabilă, sindromul de preinfarct, starea de postinfarct și formele netratabile ale durerii anginoase.

Angina de piept stabilă se caracterizează prin faptul că timp de săptămîni, luni și chiar ani de zile, orice „încărcătură" fizică sau emoțională (efortul fizic, stressul psihic, o tulburare digestivă, frigul etc.) are ca rezultat redeșteptarea durerilor cu localizare caracteristică.

Sindromul de preinfarct (contestat de unii specialiști). În formele grave ale anginei de piept, crizele dureroase survin (aparent) în absența oricărei stimulări externe (de exemplu, în somn); apariția lor în astfel de circumstanțe evocă așa-zisul sindrom de preinfarct. Desigur, noțiunea

pare a fi valabilă în condiţii de preinfarct, declanşarea durerilor persistente şi violente nu poate fi corelată cu nici o cauză evidentă.

Starea de postinfarct. Uneori, după infarct, durerile anginoase dispar; dacă după infarct, leziunile coronariene progresează, angina de piept devine stabilă, persistă şi se traduce prin manifestări dureroase variate.

Formele netratabile ale anginei de piept. Cele mai multe dureri anginoase cedează la tratamentul medical asociat cu măsuri generale de igienă; unele dureri sînt însă netratabile. Aceste forme rare, dar nu excepţionale, sînt expresia suferinţelor ischemice grave ale miocardului, consecutive unei obstrucţii severe şi difuze a coronarelor; cel mai frecvent, obstrucţia organică (aterosclerotică), mai rar funcţională (spastică), se poate însoţi de suferinţe organice extracardiace (ulcer gastroduodenal, hernie diafragmatică, colelitiază etc.) sau funcţionale (nevroze, traume psihice etc.) responsabile de agravarea tabloului clinic.

Prin *intractable angina*, autorii de limbă engleză înţeleg durerea anginoasă cronică, care, prin uşurinţa apariţiei şi prin frecvenţă, devine intolerabilă *(status anginosus)*, chiar dacă în mod pasager simptomele sînt ameliorate prin tratament cu nitroglicerină. Se disting forme acute, forme cronice şi angina de tip Printzmetal, toate incluse în noţiunea de „angor instabil" (ocluzie coronariană iminentă, insuficienţă coronariană acută, sindrom coronarian intermediar, angină preinfarctică etc.), care se situează între angorul stabil şi infarctul de miocard.

Angina netratabilă acută anunţă un infarct de miocard cu prognostic grav. Ea reprezintă forme extreme de pusеu anginos evolutiv, care debutează prin crize dureroase repetitive (peste 20 de crize pe zi). Forma acută poate corespunde, uneori, agravării rapide a „angorului stabil" (este vorba de o *crescendo angina).* Durerile sînt declanşate de eforturi reduse sau de cele mai mici emoţii. De multe ori, crizele sînt spontane, ele devin intense, tenace şi persistente (10—15 minute) şi corespund unor leziuni aterosclerotice obstructive marcate, localizate pe trunchiurile coronariene principale. Deci, formele acute ale anginei netratabile sînt expresia unei ischemii miocardice grave. Ele anunţă un infarct subendocardic sau transmural, cu prognostic grav.

Angina netratabilă este definită de repetarea timp de săptămîni sau luni (mai rar ani) a numeroase crize dureroase (5—10 pe zi) „spontane" (declanşate de eforturi minime), care se ameliorează la tratamentul cu nitroglicerină, dar care, dacă se prelungesc, devin invalidante. Aproape totdeauna, forma cronică a anginei netratabile apare pe fondul unei angine pectorale comune cu evoluţie prelungită. Reflectînd o ateroscleroză coronariană cu evoluţie accelerată, se caracterizează anatomopatologic prin obstrucţii grave şi multiple, localizate la nivelul mai multor trunchiuri coronariene. Gravitatea bolii rezultă din severitatea extremă a leziunilor coronariene (ischemie miocardică generalizată) sau din asocierea unei alte afecţiuni la boala cardiacă (hernie hiatală, ulcer gastric sau duodenal, colelitiază, spondiloză cervicodorsală etc.). Destul de frecvent, durerea şi sensibilitatea bolnavului la durere sînt implicate de o stare psihonevrotică de însoţire.

Angina netratabilă a angorului de tip Printzmetal se caracterizează prin următoarea triadă: crize dureroase în repaus, supradenivela-

Scanned with OKEN Scanner

rea în timpul crizelor a segmentului S—T (rapid regresivă în unele derivații), cu subdenivelare („în oglindă") în alte derivații și absența modificărilor enzimatice sanguine postcritice. La această triadă se adaugă, uneori, leziuni coronariene obstructive grave; alteori, leziunile sînt minime sau absente. În cazurile fără leziuni, crizele dureroase sînt generate de un spasm coronarian.

De reținut că, gravitatea tabloului clinic nu este proporțională cu severitatea leziunilor coronariene. Varianta Printzmetal a angorului netratabil se prezintă adesea sub forma unui angor instabil, a unui *status anginosus* acut, ireductibil la agenții medicamentoși. Este singura formă de angină de piept în care nu se evidențiază sistematic leziuni coronariene, iar crizele dureroase nu sînt declanșate de efort.

2. *Claudicația intermitentă* este sindromul tipic de insuficiență circulatorie arterială la nivelul membrelor inferioare.

Arterita membrelor inferioare produce durere, claudicație intermitentă și tulburări trofice: în stadiile inițiale ale bolii apar parestezii la limita durerii, urmate de instalarea bruscă sau progresivă a durerii propriu-zise, intermitentă la început, continuă ulterior; durerea este însoțită de claudicație intermitentă, adică de senzația tranzitorie de crampă puternică ce blochează mișcarea care o condiționează. Acest tip de durere (claudicația intermitentă, condiționată de hipoxia consecutivă arteritei, care se accentuează în timpul mersului), trebuie diferențiată de durerea de tip mialgic, condiționată de compresiunile radiculare.

Durerile parietale sînt consecința stimulării seroaselor parietale (peritoneu, pleură, endocard) prin frecare, compresiune, inflamație etc. Caracteristica durerilor parietale trebuie căutată în particularitățile inervației seroaselor parietale, care este spinală. Există inervație spinală, de exemplu, la nivelul peritoneului parietal, mezenterului și pancreasului (retroperitoneal); pancreasul permite și inervația vagosimpatică.

Fiecare dintre structurile amintite reacționează la stimuli algogeni fizici, chimici etc. obișnuiți, adică la stimulii care declanșează și durerea superficială (tegumentară, exteroceptivă). O precizare: în mezenter, fibrele care vehiculează influxurile algogene sînt rare. Ele urmează traiectul vaselor (sanguine și limfatice) și se termină la 2—3 cm distanță de organele cavitare.

5. DURERILE PRIN LEZIUNI ALE NERVILOR PERIFERICI

Plexalgii (prototip: sindromul de disrupție a plexului brahial), caracterizate prin dureri de tip hiperpatic sau de anestezie dureroasă. Ele sînt produse de leziuni care realizează deaferentația totală a membrului respectiv și se manifestă prin plegie completă, anestezie totală și dureri puternice (în 2/3 din cazuri intolerabile).

Durerile în membrul fantomă se caracterizează prin:

— aspecte polimorfe asociate frecvent cu senzații dezagreabile (crampă, arsură, izbitură etc.);

— apariția durerii (insistentă sau persistentă) la intervale foarte lungi după amputație;

— existența unei zone declanșatoare *(trigger zone)* ipsi- sau controlaterală;

— apariţia durerii fantomă, facilitată de existenţa durerii în membru înainte de amputaţie.

Pentru a înţelege patogenia acestui tip de durere trebuie precizat în prealabil că durerea din membrul fantomă este mai mult un concept pe care l-am denumi „senzaţie fantomă". Explicaţia :

— senzaţii fantomă se descriu şi la neamputaţi (apar de obicei pe fondul unor alte tipuri de leziuni ale nervilor periferici) ;

— pot să apară după deaferentarea unui membru superior la nivel de plex brahial, senzaţie care se suprapune membrului existent (deaferentat) ;

— apar în leziunile radiculomedulare (mai puţin clare), mai des posttraumatice şi mai rar prin compresiuni medulare sau mielită ;

— se întîlnesc în anumite leziuni cerebrale.

Din 100 de cazuri care prezintă fenomenul de durere sau „senzaţie fantomă", numai 5% sînt senzaţii propriu-zise de membru fantomă, care apar pe traiectul fostului membru amputat.

În concepţia lui Melzack (1974), un rol de prim ordin în explicarea durerii din membrul fantomă l-ar avea, pe de o parte, existenţa durerii în membru înainte de amputaţie şi, pe de altă parte, formaţiunea reticulată din trunchiul cerebral care exercită efectul inhibitor (întreţinut de impulsurile aferente normale care sosesc la acest nivel) asupra tuturor nivelelor sinaptice ale sistemului de proiecţie viscerală. După amputaţie, fibrele remanente plecate din bont regenerînd devin fibre subţiri, cu conductibilitate lentă ; prin intermediul lor, de la nivelul bontului sînt vehiculate impulsurile aferente algogene sincrone cu impulsurile normale vehiculate de fibrele aferente obişnuite. Impulsurile aferente algogene de la nivelul bontului vehiculate de fibrele regenerate cu conductibilitate lentă menţin activitatea formaţiunii reticulate din trunchiul cerebral. Aceasta, prin efectul său inhibitor asupra tuturor nivelelor sinaptice ale sistemului de proiecţie viscerală, activează grupe de neuroni care în condiţii obişnuite sînt activate de impulsuri normale sosite de la nivelul altor arii corporale. În aceste cazuri însă, este vorba de arii care sînt influenţate nu de impulsuri normale, ci de impulsurile algogene sosite de la nivelul bontului pe calea fibrelor regenerate şi care declanşează o durere reflectată de-a lungul membrului amputat (adică o durere fantomă).

Cauzalgia constituie un grup de dureri complexe extrem de puternice şi constante, care apar după leziuni totale sau parţiale ale nervilor periferici. Ele constituie un grup de dureri din care fac parte sindromul cauzalgic clasic, influenţat de factorii emoţionali şi unele sindroame pseudocauzalgice sau cauzalgii minore neinfluenţate de factorii emoţionali.

Sindromul cauzalgic se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante şi spontane de tip arsură (*kausis* = arsură), survenind după secţionarea parţială sau totală de nervi periferici, şi agravate de stimuli emoţionali sau periferici, frecvent asociate cu modificări vasomotorii, secretorii şi trofice (Bonica, 1964).

Există mai multe ipoteze asupra sindromului cauzalgic :

— stabilirea de scurtcircuite între fibrele senzitive ale nervului lezat şi fibrele simpatice aferente (Doupe, Cullen şi Change, 1944). La existenţa unui scurtcircuit, a unei sinapse artificiale senzitiv-simpatice,

se adaugă şi capacitatea ei de a genera impulsuri atît centripete (algoconductoare), cît şi reflexe antidromice, centrifuge, care induc manifestările vasomotorii (Barens, 1955). Acestea din urmă ar stimula eliberarea unei substanţe indirect algogenă care, acţionînd prin scăderea pragului de sensibilitate la durere, este în măsură să potenţeze impulsurile senzitive centripete;

— durerea din sindromul cauzalgic ar fi mediată de fibrele simpatice (?) care inervează arterele membrelor (Noordenbas, 1974).

Cea mai credibilă ipoteză patogenică a sindromului cauzalgic pare a fi cea a interacţiunii dintre fibrele senzitive ale nervului lezat şi fibrele simpatice; interacţiunea ar explica atît producerea elementelor caracteristice sindromului cauzalgic, cît şi eficienţa simpatectomiei.

B. ETAPA DE INTEGRARE. MORFOFIZIOLOGIA INTRANEVRAXIALĂ ŞI A CENTRILOR DE CODIFICARE A IMPULSURILOR ALGOGENE

a. Medierea durerii la nivel medular

S-a semnalat că specificitatea receptorilor periferici la acţiunea multimodală a stimulilor nociceptivi este discutabilă; din punct de vedere anatomic nu există o corespondenţă între receptorii stimulilor nociceptivi şi fibrele vectoare aferente:

— o aceeaşi fibră aferentă poate vehicula stimuli plecaţi de la mai mulţi receptori;

— o aceeaşi fibră aferentă poate vehicula impulsuri declanşate de stimuli diferiţi: tactili, termici, presiune sau iritaţia chimică;

— toate fibrele aferente intră în structura rădăcinilor spinale, ce reprezintă căile extranevraxiale comune către care converg toate fibrele mielinice de tip A (cu conductibilitate rapidă), cît şi cele amielinice de tip C (cu conductibilitate lentă). La pătrunderea în măduvă, ele formează un fascicul lateral, ale cărui fibre (axoni) fac sinapsă în al doilea neuron, în special în substanţa gelatinoasă Rolando din coarnele posterioare ale măduvei.

Se consideră că transmiterea impulsurilor nociceptive către cel de-al doilea neuron se realizează prin intermediul unei substanţe P (un polipeptid format din 11 aminoacizi). Studiile electronmicroscopice par a demonstra că substanţa P, cu funcţie de neurotransmiţător, este eliberată din granulele dense ale nucleului protoneuronilor din ganglionii spinali ai rădăcinilor posterioare ale nervilor rahidieni. Excitarea nociceptivă a terminaţiilor nervoase senzitive libere este cea care stimulează eliberarea acestui neurotransmiţător senzorial spre cel de-al doilea neuron spinotalamic localizat în substanţa gelatinoasă Rolando.

Date recente postulează că peptidele opioide ar inhiba eliberarea de substanţă P (din terminaţiile celulelor ganglionare ale rădăcinilor dorsale), de acetilcolină (din neuronii plexului mezenteric) sau de norepinefrină (din terminaţiile simpatice). Aceste fapte constituie suportul ipo-

tezei conform căreia interneuronii encefalinergici scurți ar putea fi stimulați, inhibînd consecutiv eliberarea de substanță P din terminațiile senzitive ale neuronilor bipolari (în T), modulatori ai stimulilor nociceptivi și conținători de substanță P.

1. SISTEME ALGOCONDUCTOARE MODULARE

Tractul spinotalamic este principalul și cel mai bine cunoscut, dar nu singurul, mediator intranevraxial al impulsurilor generatoare de durere. El este constituit din axonii celui de-al doilea neuron (mediator al impulsurilor declanșate de acțiunea stimulilor nociceptivi) situat la nivelul substanței gelatinoase din cornul medular dorsal; cu el fac sinapsă fibrele algoconductoare periferice din grupurile Aδ și C. Mai exact, aceste fibre fac sinapsă cu neuronii din zona pericornuală (laminele 1,2 și 3 Rexed). Este vorba de neuronii intermediari, de regulă, bipolari, scurți și, probabil, legați sinaptic cu neuronii din laminele mai profunde (6 și 7 Rexed) ale cornului ventral. Prin intermediul acestor sinapse se stabilesc raporturi cu fibrele Aα și Aγ (Mazara și colab., 1976). Ele ar reprezenta unul dintre elementele cu efect inhibitor (modulator) asupra neuronilor cu care fac sinapsă fibrele de tip A și C. Se pare că spre zona densă neuronală din substanța gelatinoasă Rolando converg și fibrele descendente excitatoare și inhibitoare centromedulare, reticulare ș.a. Se realizează astfel un centru de importanță convergență, care, după cum s-a arătat, reprezintă unul dintre fundamentele filtrului modulator descris de Melzack și Wall (1965), denumit „bariera de control". În structura ei intră și unele celule din substanța gelatinoasă Rolando, care ar conține serotonină, mediator cu efect inhibitor.

Lynn (1976) precizează că unii (nu toți) neuroni din zona marginală, pericornuală (respectiv lamina 1 Rexed) a substanței gelatinoase Rolando ar fi exclusiv activați de stimulii nociceptivi. Acești neuroni ar fi de două tipuri:

— unul activat numai de impulsurile declanșate de stimuli mecanici, puternici și vehiculați de fibrele din grupul Aγ;

— al doilea, activat de impulsurile declanșate de stimulii polimodali nociceptivi (mecanici, termici și chimici) și vehiculați de fibre din grupul Aδ și adițional de fibre amielinice din grupul C.

La primate și om, tractul spinotalamic reprezintă principala, dar nu singura, cale de mediere, de pe o parte, a impulsurilor declanșate de stimulii nociceptivi (dolorigeni) și, pe de altă parte, a impulsurilor declanșate de stimulii tactili și termici. Pentru fiecare din aceste trei tipuri de sensibilitate există o sistematizare anatomofuncțională în structura tractului spinotalamic; originea lui este în neuronii localizați cu cea mai mare densitate în laminele 1 și 5 Rexed și mai profund în laminele 6 și 8 Rexed ale substanței gelatinoase Rolando. Fibrele cu originea în acești neuroni, după un scurt traiect în cornul ipsilateral, încrucișează (se presupune în parte) linia mediană, la nivelul comisurii anterioare, și trec controlateral în cuadrantul ventrolateral, unde formează tractul spinotalamic, mai exact tractul „neospinotalamic" dezvoltat maximum la om. Se descrie și un tract „paleospinotalamic" (rudimentar la om și dezvoltat la mamiferele inferioare). Componentele acestuia din urmă, denumit și tract spino-

reticulotalamic, sînt de tip multineuronal, polisinaptic, după un sistem scalariform şi numai parţial încrucişat. El conţine fibre cu conductibilitate lentă în strînsă conexiune cu componentele reticulare şi vehiculează, probabil, informaţii de la grupele de fibre de tip Aδ şi C.

Tractul spinotalamic medial este un sistem filogenetic foarte vechi „primitiv" (tractul arhispinotalamic), constituit din fibre amielinice, postsinaptice fibrelor de tip C. El mediază *durerea „secundară"*.

Formaţiunea reticulară intervine sigur, atît în medierea, cît şi în modularea durerii. La nivelul trunchiului cerebral, al mezencefalului şi al talamusului median a fost descris „sistemul ascendent paramedian" (Casey şi Melzack, 1967), format dintr-un complex de fibre spinoreticulare şi spinomezencefalice, cu conductibilitate ascendentă şi topografie paramediană; sistemul pare a fi în legătură cu medierea durerii difuze şi dezagreabil resimţită, cunoscută ca *„durere protopatică"*.

2. DURERILE MEDULARE

1. *Dureri ale cordoanelor posterioare* (prototip: durerile tabetice); sînt localizate sub nivelul leziunii sau al excitaţiei nociceptive şi cu distribuţie somatotopică, în concordanţă cu sistematizarea fibrelor din cordoanele posterioare ale măduvei.

2. *Dureri prin leziuni ale tractului spinotalamic*: survin în caz de tumori intramedulare, traumatisme şi mai rar în leziuni vasculare; sînt rare şi localizate controlateral leziunii.

3. *Durerile din siringomielie:* persistă chiar în faza de termoanalgezie, ca fenomen de anestezie dureroasă.

4. *Durerile din scleroza multiplă* sînt foarte rare.

b. Medierea durerii la nivelul trunchiului cerebral

La acest nivel, tracturile medulare sînt supuse unor modificări cantitative şi topografice.

1. *Modificări cantitative.* La nivelul trunchiului cerebral, tractul spinotalamic pierde o parte din fibre. Acestea părăsesc tractul spinotalamic şi se termină fie în nucleul fasciculat (explicînd perturbările circulatorii şi respiratorii asociate durerii), fie (mai ales) în formaţiunea reticulară la diferite nivele ale trunchiului cerebral: la nivel bulbar, în diferiţi nuclei reticulari, la nivel pontin, în nucleii serotoninici ai rafeului* etc., iar la nivelul mezencefalic se detaşează fibre spre formaţiunea reticulară atît periapeductală, cît şi paramediană. La frontiera mezencefalică din tractul spinotalamic se detaşează un fascicul de fibre mediale cu diametrul mai redus, care se proiectează în nucleii *limitans*, talamic şi intralaminari, toţi consideraţi din punctul de vedere al medierii durerii ca „nespecifici".

* Se pare că în tractul pontin, fibrele algoconductoare ale tractului spinotalamic se separă de cele tectale şi se îndreaptă abrupt, lateral spre complexul nuclear talamic ventrobazal.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Modificări topografice*: la pătrunderea în bulb, tractul spinotalamic este situat superficial, imediat ventral de tractul trigeminal, descendent şi dorsolateral din oliva inferioară.

DURERILE BULBOPONTINE

Survin rar şi sînt dificil de diagnosticat deoarece au caractere calitative polimorfe şi localizări variate.

Cel mai frecvent întîlnit în practica clinică este *sindromul Wallenberg*, consecinţă a unui ramolisment retroolivar în teritoriul arterei cerebeloase posteroinferioare. În acest sindrom, durerea debutează brusc şi cu cefalee, vertije şi vărsături. Ea se însoţeşte de ataxie şi sindrom vestibuloipsilateral leziunii, tulburări de deglutiţie şi fonaţie etc. Durerile asociate sînt ipsilaterale, foarte variate şi exacerbate de stimuli cu intensitate redusă.

c. Reprezentarea talamică a durerii

Este puţin cunoscută, iar informaţiile din literatură sînt contradictorii. Din aceste informaţii se poate reţine doar, că în tractul neospinotalamic, care se proiectează în complexul nuclear talamic ventroposterolateral, este predominant un sistem tactil, care, în anumite condiţii, poate media senzaţiile de durere.

DURERILE TALAMICE

Reprezintă componenta principală a sindromului talamic şi sînt asociate hemiparezei sau hemiplegiei tranzitorii, hemihipoesteziei sau hemianesteziei (mai pronunţate pentru sensibilitatea profundă), stereogeneziei complete etc. Durerile talamice se caracterizează, pe de o parte, prin faptul că un stimul senzitiv, chiar discret, poate exacerba durerile în mod paroxistic (*over reaction*) şi, pe de altă parte, prin faptul că stimulii proprio- sau interoceptivi pot accentua durerile; uneori, stimulii aplicaţi pe hemicorpul nedureros pot declanşa controlateral dureri de tip talamic (fenomen de sinestezie).

d. Participarea corticală în modularea durerii

Participarea corticală nu priveşte durerea ca atare. Ea priveşte în mod predominant reacţiile motivaţional-afective, care însoţesc durerea şi care ţin de structurile arheo- şi paleocorticale, deci de sistemul rinencefalic (hipocampul, complexul amigdalian, habenular, dinţat, septal etc.). Acestea au strînse conexiuni hipotalamice reticulare (în trunchiul cerebral), cu proiecţiile ascendente şi descendente ale durerii.

DURERILE DE ORIGINE CORTICO-SUBCORTICALĂ

Pînă acum, acest tip de durere nu a fost demonstrat. Cu unele excepţii, ariile de proiecţie somatosenzitivă nu prezintă un nivel critic

pentru percepţia relativ normală a durerilor acute sau a celor cronice. Excepţiile se referă :

— la unele (puţine) experienţe (Penfield şi Boldrey, 1937), care au constatat apariţia durerii uşoare prin stimularea electrică a ariilor corticale somatosenzitive ;

— la cîteva cazuri de leziuni tumorale însoţite de diferite tipuri de dureri.

Concluzii :

— nu se pot face afirmaţii certe asupra determinismului cortico-cortical (supratalamic) în apariţia durerilor ;

— rolul scoarţei cerebrale nu intervine în determinismul durerii, ci numai în procesul de integrare şi de declanşare a reacţiilor afectiv-emoţionale care dau coloratura durerii.

C. ETAPA DE IEŞIRE (vezi p. 509)

V. TIPURI PARTICULARE DE DURERE

Prin unele particularităţi de ordin clinicopatologic (simptomatic, sediu, terapie), anumite dureri pot fi descrise într-un cadru aparte :

A. DIN PUNCT DE VEDERE SIMPTOMATIC

a. Hiperalgezia

Se caracterizează printr-o excesivă modalitate de percepţie dureroasă indusă de un stimul, care, în mod normal, nu este perceptiv şi deci nu produce durere. În cazurile date sînt semnificative următoarele aspecte :

— pragul de durere nu este modificat ;

— în teritoriul în care este resimţită durerea nu există hipoestezie pentru tipul de sensibilitate căreia îi aparţine stimulul declanşat.

Se pot însoţi de hiperalgezie :

— leziunile tegumentare, fie mecanice (distrucţiile tisulare), fie inflamatorii ;

— leziunile viscerale, în aria de durere cutanată referită ;

— unele leziuni de nervi periferici pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat ;

— leziunile medulare, în special în sindromul Brown-Séquard şi după diferitele tipuri de cordotomii ;

— la nivel bulbar, în sindromul Wallenberg, durerea poate avea caracter de hiperalgezie.

b. Hiperpatia

Aparţine grupului de reacţii dureroase excesive şi este însoţită de o importantă componentă afectiv-emoţională, de un grad de hipoestezie şi de reacţii vegetative (în special vasomotorii). La acestea se adaugă o

postreacţie mai prelungită, după încetarea acţiunii stimulului declanşat. Hiperpatia poate să apară atît prin leziuni extranevraxiale, periferice (prototip : sindromul cauzalgic), cît şi prin leziuni endonevraxiale (prototip : durerile din sindromul talamic).

Cea mai plauzibilă ipoteză asupra mecanismului hiperpatiei şi al hiperalgeziei este cea a lui Hardy şi colab. (1950), care, ca şi pentru durerea referită, admite existenţa de grupuri neuronale şi internunciale ce ar realiza releuri, asigurînd conductibilitatea interneuronală fiziologică. Pe acest fond, impulsurile continue plecate dintr-un focar lezional, sumîndu-se, modifică funcţionalitatea celulelor interneuronale spre hiperexcitabilitate. Fenomenul permite, pe de o parte, unui stimul algogen, difuzînd, să producă o senzaţie dureroasă disproporţionată şi, pe de altă parte, ca un stimul de altă natură să inducă durerea.

c. Anestezia dureroasă

În mod normal, o arie tegumentară deaferentată devine anesteziată, deci analgezică. Există unele condiţii lezionale în care iniţial sau ulterior deaferentării apar în teritoriul anesteziat fie parestezii, fie dureri. Această ultimă posibilitate (*anestezia dolorosa*) poate fi consecinţa : unei neuropatii periferice sau a unor leziuni traumatice sau chirurgicale ale nervilor periferici, ale rădăcinilor aferente spinale sau supraspinale şi în special a unor leziuni trigeminale.

Cele mai multe ipoteze asupra patogeniei anesteziei dureroase se bazează pe fenomenul care apare după rizotomii spinale şi trigeminale, adică după întreruperea căilor algomediatoare la nivelul rădăcinilor spinale posterioare sau după secţionarea diferenţiată a rădăcinii trigeminale.

B. DIN PUNCT DE VEDERE TERAPEUTIC— DURERILE INTRATABILE

Durerile rebele reprezintă mai mult un concept decît o noţiune clinică. Conceptul este destul de vag şi corespunde unor stări caracterizate prin dureri constante, violente şi persistente, cu o patogenie insuficient cunoscută. În cadrul lui sînt cuprinse : cauzalgiile, nevralgiile postzosteriene, durerile fantomă (de membre amputate) etc. Toate aceste forme de durere sînt generate de o afecţiune sau o leziune, care distruge fibrele nervoase centripete. Prin leziune, teritoriul, hipersensibil sau dureros, este parţial denervat. Or, se ştie că denervarea produce hiperestezie cutanată.

În afara factorilor obiectivi, explicaţia durerilor rebele trebuie căutată şi într-o serie de factori subiectivi, dependenţi de personalitatea bolnavului, de influenţele educaţionale, familiale, sociale etc. În acest sens sînt cunoscute, de exemplu, obiceiul copiilor proveniţi din familii numeroase, care uneori acuză dureri imaginare sau alteori augmentează durerile reale pentru a concentra asupra lor atenţia celor din jur, sau sensibilitatea mare la stimuli algogeni a copiilor crescuţi în ambianţe lipsite de brutalităţi. Sînt numai două din multiplele influenţe care conferă sistemului nervos

Scanned with OKEN Scanner

central particularităţi reactive individuale. La adult, acestea se traduc, de exemplu, prin variaţiile individuale ale pragului de excitabilitate la stimulii algogeni : acelaşi stimul poate provoca sau nu durere ; stimulii de aceeaşi intensitate provoacă dureri de intensitate variată ; la unele persoane este suficient să li se sugereze o intervenţie chirurgicală „ pe viu" pentru a resimţi dureri în coapse şi lombe.

Forme de dureri rebele la tratament

A. **Durerile zosteriene.** În zona zoster, herpesul varicelei zosteriene alterează parţial fibrele nervului periferic, mai ales pe cele de tip Aδ, modificînd profund raportul Aδ/C în favoarea ultimelor. Această modificare scade pînă la suspendare, transmiterea informaţiilor către structurile supra-segmentare ale măduvei şi structurile superioare ale SNC care, în mod normal, intervine prin căile descendente, inhibînd „poarta de intrare". Mai exact, este vorba de aferentarea unui teritoriu cutanat cu conservarea sensibilităţii tactile. În aceste condiţii, stimularea tactilă a receptorilor cutanaţi transmite stimulii algogeni pe calea fibrelor de tip C, devenite majoritare, producînd hiperreactivitatea neuronilor intermediari din coarnele posterioare ale măduvei spinării ; hiperreactivitatea poate fi explicată şi prin dispariţia controlului inhibitor pre- şi postsinaptic. În fond, ar putea fi vorba de o hipersensibilitate a terminaţiilor libere ale fibrelor de tip C încă funcţionale, care, stimulate, sînt suficiente pentru a vehicula impulsuri nociceptive. Aceasta ar explica efectele favorabile ale unor acţiuni terapeutice aplicate la nivelul dermatomului „atins" (infiltraţie, excizie etc.) şi, în particular, ale criocauterizării zonei cicatriceale.

Menţionăm însă că :

— manoperele amintite nu au şanse de succes decît dacă există dizestezii la frecarea dermatomului respectiv ; dizestezia indică prezenţa funcţională selectivă a extremităţilor libere ale fibrelor C ;

— durerile intense persistă dacă fibrele de tip Aδ sînt intacte sau dacă leziunile produse de virus sînt localizate la nivelul fibrelor de tip C ;

— durerile nu dispar dacă primele lezate sînt fibrele de tip Aδ şi ulterior cele de tip C.

Aceste menţiuni duc la concluzia că pentru a explica efectele infiltraţiei, exciziei sau crioterapiei există, cel puţin, două mecanisme ;

— supresia factorilor inhibitori în condiţiile rarefierii fibrelor de tip Aδ şi

— hiperreactivitatea secundară a receptorilor postsinaptici, după dispariţia fibrelor de tip C.

Se presupune că neurostimularea, după deaferentare, restabilind controlul inhibitor al „porţii de intrare", poate acţiona :

— transcutanat, în nervul lezat, activînd cele cîteva fibre mielinice (de tip Aδ) restante (de reţinut că neurostimularea poate fi fără efect dacă anestezia dermatomului corespunzător este totală) ;

— la nivelul cordoanelor Goll şi Burdach, activînd interneuronii inhibitori ai coarnelor posterioare şi blocînd transmisia influxurilor nociceptive vehiculate de fibrele amielinice de tip C (devenite majoritare) pornite din dermatomul lezat ;

— interocerebral profund, stimularea substanței cenușii periapeductale declanșînd o secreție forțată de substanțe morfinomimetice din insulele de celule situate la nivelul flancului de origine a apeductului Silvius.

B. **Durerile prin deaferentare.** Se caracterizează prin dificultățile de tratament, adică prin ineficacitatea drogurilor antalgice clasice și prin ineficacitatea previzibilă a metodelor chirurgicale de interpunere a căilor spinotalamice.

Se deosebesc diverse situații caracterizate prin deaferentație:

— leziuni incomplete ale nervilor periferici (tip plaga parțială a unui nerv);

— leziuni periferice care includ ganglioni rahidieni și măduva posterioară (tip zona zoster);

— leziuni cu atingere centrală (tip plaga medulară, sindromul talamic);

— manevre neurochirurgicale de interpunere a căilor spinotalamice (radicotonie sau cardiotonie);

— leziuni lente ale nervului prin acțiunea directă sau indirectă a razelor X;

— durerile iatrogene, care cel mai adesea evoluează spre cronicizare (leziuni involuntare, adesea inevitabile ale SN), însoțite de un sindrom neurologic cu tulburări de sensibilitate (hiperpatie = sensibilitate exagerată, hipoestezie sau anestezie = diminuarea sau pierderea sensibilității tactile sau analgie = diminuarea sau pierderea sensibilității nociceptive, dizestezie = sensibilitate anormală sau dezagreabilă, hiperalgie = sensibilitate nociceptivă exagerată);

— postsmulgere a plexului brahial;

— după amputație etc.

Dovezile că durerile menționate sînt provocate de deaferentație stau în succesul terapeutic prin stimulare centrală și prin psihotrope (care sînt antalgice, în general, în durerile cronice).

Clasic, aceste sindroame dureroase, localizate sau difuze, au patogenie incertă sau necunoscută și sînt determinate de factori care depășesc posibilitățile de control medical sau chirurgical. În această categorie intră: durerile maligne (generate de procese neoplazice), unele dureri induse de leziuni inițiale ale nervilor periferici (cauzalgiile), unele dureri de origine radiculară (durerile zosteriene), nevralgiile unor nervi cranieni (nevralgiile trigeminale sau glosofaringiene) și durerile prin leziuni intranevraxiale (în special cele din sindromul talamic). Este vorba de un grup de sindroame complexe, cu etiologie sau/și patogenie obscură (de exemplu, durerile din membrul fantomă), și sindroame dureroase, cu patogenie incomplet clarificată și dificil de controlat terapeutic (de exemplu, durerile din sindromul talamic).

Sistematizîndu-le, Arseni (1982) include în categoria așa-ziselor dureri intratabile următoarele categorii:

1. Unele dureri generate de leziunile inițiale ale SN periferic (durerile din bontul de amputație, cele din membrul fantomă, cauzalgiile).

2. Unele dureri generate de leziuni situate la nivelul joncțiunii extra-intranevraxiale (durerile din sau după infecția cu virus herpes-zoster și, într-o oarecare măsură, durerile paraplegicilor).

3. Durerile generate de leziuni intranevraxiale (durerile din sindromul talamic sau durerile tabetice).

4. Durerile maligne induse de neoplazii invazive, care prin situarea şi întinderea lor sînt inabordabile sau inextirpabile. Ele se prezintă sub formă de dureri *iradiate* (cînd infiltraţia tumorală intră în raport cu nervii periferici, plexuri sau rădăcini rahidiene) sau *dureri referite*, care însoţesc în special tumori cu localizări viscerale, mai rar în tumori cu localizări somatice. Etiopatogenia durerilor maligne este dublă :

— dureri maligne induse de însuşi procesul proliferativ, din care fac parte durerile prin invazie osoasă directă sau metastatică, cele din compresiuni sau infiltrare tumorală a plexurilor sau rădăcinilor spinale şi durerile viscerale ;

— sindroame dureroase în raport cu terapia antioncologică, fie chirurgicală (durerile din bontul de amputaţie, durerile din membrul fantomă, durerile cicatriceale, în special după toracotomii, mamectomii etc.), fie postradioterapeutică (din aşa-numitele neuroradiculopatii dureroase, după iradiere sau mielopatiile de iradiere), fie postchimioterapie anticanceroasă (în special după administrarea de vincristin sau vinblastin).

5. Durerile paraplegicilor sînt generate de fenomene iritativ-compresive exercitate, cel mai frecvent, asupra rădăcinilor din segmentul intradural şi, mai rar, din cel intraforaminal de către aderenţe constrictive. Acestea pot avea, uneori, efecte similare şi asupra segmentelor medulare corespunzătoare. De fapt, durerile paraplegicilor sînt analoge durerilor din stadiile tardive ale arahnoiditelor spinale adezive fibroblastice.

Componenta afectiv-emoţională care însoţeşte durerea paraplegicilor devenită predominantă permite încadrarea ei în categoria psihalgiilor. În această categorie intră :

— durerile de tip radicular (cele mai tolerabile şi mai distincte) alterează în mică măsură psihicul bolnavului prin caracterul lor intermitent ;

— durerile de tip difuz pot să apară imediat sau tardiv după instalarea paraplegiei, au o componentă de durere arsură, sînt continue, puternice şi greu de suportat ;

— durerile psihogene apar mai ales la vechi paraplegici cu o stare psihică deteriorată, revendicativă, sau după „sevraj" la droguri.

C. DIN PUNCT DE VEDERE TOPOGRAFIC — SENSIBILITATEA DUREROASĂ A STRUCTURILOR CEFALICE

Este mediată de mai multe sisteme, dintre care cel trigeminal se plasează pe primul loc. Este vorba de componenta senzitivă a nervului trigemen, care are originea în neuronii pseudomultipolari din ganglionul Gasser. Dendritele acestor neuroni sînt grupate în trei ramuri periferice, care deservesc trei teritorii distincte : al nervilor oftalmici, al maxilarului superior şi al celor mandibulari.

Fibrele centripete care pleacă din ganglionul Gasser, ce conţine protoneuronii sensibilităţii feţei, constituind rădăcina vegetativă trigeminală, pătrund în protuberanţă, pe faţa ei anterolaterală. Aici, fibrele

senzitive trigeminale se împart, în axul longitudinal al trunchiului cerebral, în trei contigente :

— unul, ascendent, scurt, constituit din fibrele cele mai groase, care vehiculează impulsurile sensibilității tactile și care se termină, în cea mai mare parte, în segmentul cranial al nucleului senzitiv al trigemenului, afectat în mod cert sensibilității tactile a feței și, probabil, celei dureroase din mușchi și articulațiile craniului ;

— al doilea, orizontal, care vehiculează, de asemenea, impulsuri ale sensibilității tactile și care se termină în segmentul mijlociu al nucleului senzitiv și al trigemenului ;

— al treilea, descendent sau spinal, constituit din fibrele cele mai subțiri, vehiculează impulsuri ale sensibilității dureroase și tactile și se epuizează treptat în substanța gelatinoasă Rolando pînă la nivelul $C_3—C_4$.

Prin contigentul descendent se realizează „articulația" trigemenului cu o parte din axonii neuronilor aflați în ganglionii superiori (Ehrenritter) și inferiori (Andersch) (dendritele acestora din urmă și ramificațiile lor constituie fibrele senzitive ale glosofaringianului) și cu o parte din axonii neuronilor situați în ganglionii jugular și nodos ale căror dendrite și ramificații dendritice formează fibrele senzitive ale pneumogastricului.

Nucleul trigeminal conține cel de-al doilea neuron al căii senzitive trigeminale. Modalitățile sinaptice în diferite zone ale acesteia sînt variate ; varietatea stă la baza constituirii, din aferențele nucleare, a mai multor sisteme ascendente, dintre care tractul secundar ventral (trigeminotalamic) este important din punctul de vedere al durerii ; originea lui, în special din segmentul caudal al nucleului trigeminal, încrucișează linia mediană, se întrepătrunde cu fibrele lemniscului medial și se termină în segmentul posteromedial al nucleului talamic ventral. Corelațiile anatomice și funcționale ale nucleului trigeminal cu sistemul reticular activator ascendent par a fi certe, dar insuficient cunoscute.

✱

Unificînd, se poate afirma că impulsurile aferente, declanșate de acțiunea stimulilor nociceptivi și vehiculați atît de nervii rahidieni, cît și de nervii micști cuprind trei neuroni :

— primul, situat în ganglionii spinali sau în analogii acestora ai nervilor cranieni ;

— al doilea, situat în substanța gelatinoasă Rolando din măduva dorsală, respectiv în nucleii senzitivi ai nervilor cranieni ;

— al treilea situat în talamus.

Descărcarea celui de-al doilea neuron este proiectată în talamus pe două căi :

— directă (fasciculul spinotalamic—lemniscul trigeminal), care ajunge la nucleii ventrali (posterolaterali) ai talamusului ;

— indirectă, care ajunge la talamusul medial prin intermediul substanței reticulate a trunchiului cerebral, cuprinzînd componentele sistemului reticular ascendent paramedian (spinoreticulare, spinomezencefalice și paleospinotalamice). În acest sens este demonstrat că stimularea electrică intensă (nociceptivă) a dinților declanșează activități evocate

în ambele sisteme de proiecţie talamică, talamusul reprezentînd centrul de integrare a durerii.

Proiecţia celui de-al treilea neuron (nucleul ventral inferior) pe scoarţa cerebrală se face în zona parietală ascendentă şi în partea posterioară a lobului frontal (fig. 28.2).

Baza neurologică a aspectului senzorial discriminativ al durerii este reprezentată de medierea şi modularea descărcărilor senzoriale în cursul transmiterii lor prin rădăcinile nervilor rahidieni, prin sistemul de proiecţie spinotalamic şi prin sistemul de proiecţie talamocortical.

Formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral şi talamusul medial (care primesc proiecţia de la sistemul ascendent paramedian) constituie o parte a unui complex răspunzător de atitudinea agresivă şi afectiv-emoţională caracteristică durerii. Acest complex include şi cortexul prefrontal şi sistemul rinencefalic, toate alcătuind ceea ce Arseni (1982) numeşte „creierul durerii". În acest cadru :

— creierul prefrontal (pe care se proiectează descărcările neuronilor din nucleii talamici de asociaţie, la care ajung impulsurile mediate de sistemul reticular ascendent) personalizează durerea, generînd atitudinea afectivă individuală caracteristică ;

— sistemul rinencefalic (conectat prin intermediul sistemului ascendent paramedian) generează reacţiile afectiv-emoţionale la durere ;

— conexiunile ariilor prefrontale şi rinencefalice cu sistemul vegetativ explică reacţiile vegetative care însoţesc durerea.

Fiziopatologia durerilor extremităţii cefalice este multiplă ca tip etiologic şi complexă ca patogenie. Durerile de acest tip se pot împărţi în : superficiale (nevralgice) şi profunde (cefalalgice).

a. Durerile superficiale (nevralgice sau faciale)

În această categorie sînt cuprinse, ca sindroame dureroase bine definite : nevralgiile de nerv trigemen ; nevralgia facială postherpes zoster (cele tipice) ; nevralgia de ganglion geniculat ; nevralgia de nerv glosofaringian ; nevralgia de ganglion sfenopalatin ; nevralgia de nerv laringian inferior etc.

Nevralgia sistemului trigeminal se caracterizează prin dureri fulgurante, surde, supra-acute, paroxistice, de obicei limitate strict la teritoriul deservit de prima şi a doua ramură senzitivă trigeminală. Durerile debutează brusc, se termină tot brusc şi evoluează în salve dureroase de o violenţă extremă. Paroxismele dureroase prezintă caracterul unor descărcări electrice bruşte (se aseamănă cu descărcările epileptice). De aceea, nevralgia de trigemen este adesea descrisă ca „o epilepsie senzorială" şi tratată cu anticonvulsivante, sugerînd două mecanisme de producere :

Mecanismul periferic : durerea este rezultatul unor influenţe exterioare, care pot perturba activitatea nervului trigemen de la emergenţa sa în fosa posterioară pînă la cele mai fine ramificaţii periferice (teoria compensării nervoase), sau rezultatul unor leziuni intrinseci ale nervului.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul (teorie) central se referă la originea epileptogenă (apariţia bruscă a durerii, forma paroxistică, durata scurtă, posibil perioada de inhibiţie care urmează crizei localizată la nivelul teritoriului care a declanşat-o).

Criteriile de diagnostic al durerii trigeminale sînt:

— durata durerii este de cîteva secunde, putîndu-se repeta de zeci de ori pe zi;

— este localizată, totdeauna, de aceeaşi parte, în acelaşi teritoriu şi, în general, în teritoriul celei de-a doua sau a treia ramură a trigemenului;

— este însoţită, cu regularitate, de o contracţie spasmodică a feţei (ticuri dureroase) sau nevralgie esenţială (idiopatică);

— adesea este declanşată de mecanisme de tipul masticaţiei, de vorbire, atingerea tegumentelor feţei etc.;

— statusul neurologic este perfect normal.

De reţinut că, pe măsură ce boala evoluează, accesele sînt din ce în ce mai frecvente şi mai dureroase. Accesele dureroase pot fi adesea declanşate de excitarea minimă a unor zone de elecţie: buzele (masticaţia, deglutiţia, toaleta cavităţii bucale etc.), aripile nasului, pleoapele superioare etc.; chiar şi stimulii emotivi pot juca rol declanşator al accesului. Durerea trigeminală poate fi confundată cu cea produsă de o sinuzită, o afecţiune dentară etc.

Cel mai frecvent, etiologia nevralgiei de trigemen, fiind obscură, se vorbeşte de o formă „esenţială" sau „idiopatică" a bolii şi mai rar de o formă secundară.

Forma idiopatică, aparent „spontană", poate fi declanşată de excitarea unei zone dolorigene (*trigger area*) situată pe teritoriul de distribuţie terminală al uneia dintre ramurile nervului trigemen. Declanşarea durerii, care nu depinde de intensitatea sau de natura stimulului (de obicei, tactil sau proprioceptiv), este precedată de o perioadă latentă. Terminarea durerii este urmată de o perioadă refractară, de durată variată, în timpul căreia durerea nu mai poate fi declanşată.

În explicarea nevralgiei primitive de trigemen se va avea în vedere faptul că excitaţia tactilă uşoară declanşează potenţiale de acţiune în fibrele de tip A, care se extind la fibrele de tip C. King şi colab. (1956), aplicînd pe nucleul trigeminal descendent un gel de aluminiu sau de stricnină, au constatat diferenţe de potenţial în fibrele trigeminale, asociate cu o stare de hiperexcitabilitate la stimulii tactili. Pe baza acestor experienţe, se poate considera că circumstanţele care se însoţesc de nevralgii trigeminale sînt reprezentate de unii factori mecanici iritanţi, care ar favoriza scurtcircuitatea influxurilor declanşate de stimulii obişnuiţi spre fibrele algoconductoare. Acestea din urmă nu diferă ca grosime de cele ale conductibilităţii tactile.

Nu este exclusă nici originea nucleară (bulbară), deci centrală, a durerilor trigeminale. În favoarea acestei ipoteze pledează perioada refractară de lungă durată care urmează după criza de durere paroxistică, ca şi eficienţa terapeuticii cu medicamente anticonvulsivante.

Forma secundară. Circumstanţe care se însoţesc de nevralgii trigeminale secundare sînt:

— alterările morfologice ale ganglionului Gasser sau ale uneia dintre ramurile periferice ale trigemenului;

Scanned with OKEN Scanner

— compresiunile rădăcinii trigemenului de către artera cerebeloasă superioară;

— alterările compresive, osoase sau fibroase, localizate la nivelul bazei craniului sau al coloanei cervicale;

— microvacuolizări ale celulelor ganglionare, demielinizări segmentare ale „fibrelor intermediare" de la nivelul ganglionilor sau sinuozităţile axonului;

— micile tumori ale unghiului pontocerebelos;

— meningiomul apofizei stiloide a stîncii;

— chistul epidermoid al ventriculului IV;

— diateza craniofacială.

— nevralgia simptomatică de trigemen şi scleroza în plăci se caracterizează prin: absenţa deficitului neurologic şi prezenţa unei plăci de scleroză ca factor etiopatogenic.

Durerile faciale neparoxistice de cauze netrigeminale. Acest tip de durere survine în urma:

— unei sinuzite;

— durerilor dentare (unilaterale datorită pulpitelor acute şi, în particular, pulpitei totale acute);

— nevralgiilor mandibulare (sindromul Costen), datorate tulburărilor ocluziei dentare sau contactelor dentare precoce;

— durerilor faciale atipice de tip arsură, unilaterale, frecvente la femei, adesea declanşate sau agravate de intervenţii dentare.

Nevralgiile paroxistice ale regiunii faciale cuprind:

— nevralgiile auriculotemporale, localizate în regiunea preauriculară;

— nevralgia nasociliară, localizată în unghiul intern al ochiului;

— nevralgia Sluter, localizată în unghiul intern al globului ocular, însoţită adesea de strănut;

— nevralgia bucofaringiană, localizată la baza limbii şi în regiunea amigdalelor;

— nevralgia auriculară, localizată în canalul auditiv extern;

— dureri în teritoriul trigemenului datorate unei leziuni organice a nervului, paroxistice şi cel mai frecvent continue, mai devreme sau mai tîrziu acompaniate de semne neurologice obiective, clinice sau EEG (reflex trigeminofacial).

b. Durerile profunde (cefalalgiile)

Acest tip de durere reprezintă răspunsuri senzitive condiţionate de modificări ale structurilor cefalalgice suficient de intense pentru a depăşi pragul sensibilităţii la durere (tabelul 28.IV). Aceste structuri sînt:

— toate ţesuturile pericraniene: scalp, muşchi, periost şi, în special, arterele temporale superficiale, supraorbitare şi frontale, occipitale şi periorbitare;

— arterele durei-mater: artera meningee mijlocie (a cărei stimulare algogenă produce durerea proiectată în regiunea temporoparietală),

Tabelul 28.IV

Schema clasificării cefalalgiilor (după Tunis şi Wolf, 1982)

	Cefalalgii de origine exocraniană	
I.	Prin dilataţie şi distensie arterială	A. Cefalalgia vasculară, cuprinzînd migrena şi hipertensiunea arterială B. Stări febrile
II.	Prin contracţie musculară (faţă, scalp, ceafă), cu participarea vasoconstricţiei arteriale	A. Cefalalgia recurenţială zilnică B. Cefalalgia, în special occipitală, secundară unor afecţiuni oculare, nazale, sinuzale, dentare, craniene sau cervicale C. Cefalalgia recurenţială posttraumatică
III.	Mixte	Categoriile I A şi II A, în anumite condiţii
IV.	Prin edem neinfecţios de mucoasă nazală şi paranazală	A. Cefalalgia zigomatică nazală, frontală sau în vertex B. Cefalalgii asemănătoare cu cele din categoria II B, dar fără componenta musculară
V.	Prin hipertensiune intraoculară; contracţie musculară intra- şi extraoculară; tracţiunea irisului inflamat	Cefalalgia orbitofrontală din glaucom, hipermetropie, miopie, irită acută
VI.	Prin inflamaţii ale pereţilor vasculari	Arterele craniene, în special cea temporală
VII.	Prin traumatisme, cu spasm sau contracţie musculară	A. Traumatisme ale capului, cu sau fără hematom extracranian B. Rupturi musculare
	Cefalalgii de origine endocraniană	
I.	Prin tracţiune — deplasare a structurilor endocraniene sensibile la durere	A. Procese expansive intracraniene : tumori, hematoame B. Cefalalgia de zdruncinătură
II.	Prin dilataţie — distensie a structurilor endocraniene sensibile la durere	A. Cefalalgiile din stări febrile B. Cefalalgiile după administrare de vasodilatatoare (histamină, nitriţi) C. Cefalalgiile postcritice D. Cefalalgiile din unele migrene, hipertensiune E. Cefalalgiile din stări hipoxice
III.	Prin tracţiune — dilataţie (arterială, venoasă)	A. Cefalalgia după rahipunctură B. Cefalalgia după pneumografie C. Cefalalgia după drenaj de LCR
IV.	Prin procese inflamatorii ale vaselor sau meningelor	A. Cefalalgia din meningite B. Cefalalgia din hemoragiile arahnoidiene C. Cefalalgia prin complicaţii după puncţie lombară sau pneumoencefalografie D. Cefalalgia din unele forme de arterite cerebrale

artera meningee anterioară (a cărei stimulare ganglionară algogenă produce durerea proiectată în regiunea frontoorbitară de aceeași parte) și artera meningee posterioară (a cărei stimulare algogenă produce durere în regiunea occipitală ipsilaterală);

— sinusurile durei-mater și venele lor tributare (sinusul longitudinal superior și venele lui tributare sînt generatoare de durere; stimularea lor nociceptivă produce durerea proiectată în regiunea frontoorbitooculară ipsilaterală; sinusul occipital produce durerea reflectată retroauriculară sau occipital ipsilateral; sinusul transvers produce durerea reflectată frontoorbitar ipsilateral sau retroauricular, după cum sistemul algogen își exercită acțiunea, supra- sau subtentorial);

— arterele mari de la baza craniului și principalele lor ramuri a căror stimulare nociceptivă declanșează durerea cu localizare precisă, cu o componentă retroauriculară constantă și frecvent însoțită de grețuri;

— arterele vertebrale și arterele cerebeloase posteroinferioare produc, prin stimulare nociceptivă, durere reflectată occipital ipsilateral;

— artera auditivă internă produce, prin stimularea nociceptivă, durerea reflectată în regiunea retroauriculară;

— dura-mater adiacentă bazei craniului produce, prin stimulare nociceptivă, dureri reflectate în regiunea orbitooculară ipsilaterală, iar cea adiacentă bolții este dureroasă în zonele perisinusale și de-a lungul arterei meningee mijlocii;

— nervii cranieni V, IX, X și rădăcinile posterioare ale nervilor cervicali II și III (C_2 și C_3) răspund la stimulii algogeni prin durere localizată în teritoriile lor somatice.

Topografia reflectării durerii din teritoriile descrise este direcționată de traiectul fibrelor algoconductoare; marea lor majoritate împrumută calea trigeminală, ceea ce explică localizarea frecventă a durerii în regiunea frontooculoorbitară; în mai mică măsură, aferențele impulsurilor declanșate de stimulii nociceptivi care își exercită acțiunea asupra structurilor intracraniene împrumută calea nervilor cranieni IX, X și XI și a rădăcinilor posterioare C_2 și C_3. Aceste aferențe explică reflectarea durerii localizată între occiput și regiunea retroauriculară.

De menționat faptul că parenchimul cerebral, craniul și pereții ventriculari nu răspund prin senzații dureroase la stimulii nociceptivi.

Modificările funcționale și alterările structurale peri- și intracraniene care condiționează apariția durerii sînt:

— dilatația și distensia arterială (prototip: cefalalgia migrenoasă în toate variantele ei);

— tracțiunea și deplasarea sinusurilor venoase intracraniene;

— tracțiunea și deplasarea arterelor meningee sau cerebrale;

— inflamația structurilor senzitiv-dureroase, intra- și extracraniene;

— compresiunea directă pe perechile V, IX și X de nervi cranieni și modificările vasculare sau inflamatoare în, sau în jurul acestora.

De reținut că iritațiile psihice pot declanșa tensiuni musculare. Acestea antrenează iritații vasculare și nervoase periferice pe cale directă sau prin intermediul unui receptor la stimulii nociceptivi. Se realizează

astfel o adevărată „spirală a durerii" la nivel cervical care intervine în patogenia unor forme de cefalee (fig. 28.6).

a. *Cefaleea de tensiune* este continuă și simetrică, adesea descrisă ca o senzație de opresiune sau jenă la nivelul frunții și al cefei.

b. *Cefaleele tipic recidivante* au la bază un proces complex biochimic vascular, care evoluează în trei faze:

— vasoconstricție inițială;

— vasodilatație excesivă, cu relaxarea pereților vasculari și pulsații dureroase;

— edem, datorită creșterii permeabilității vasculare.

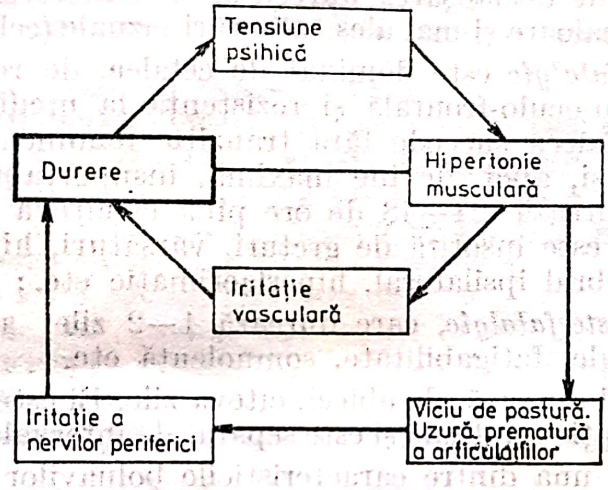


Fig. 28.6. — Schema „spiralei durerii" în cefalee.

La aceste trei manifestări succesive se pot adăuga: diminuarea diferenței arteriovenoase a presiunii parțiale a O_2 (deci deficit de aprovizionare cu sînge a țesutului cerebral), prelungirea timpului de circulație etc.

Intervenția serotoninei, a noradrenalinei, a prostaglandinelor și a agenților dolorigeni local din grupul kininelor (neurokinina) în patologia cefaleelor tipic recidivante este sigură; incert este modul de intervenție a acestor amine biogene.

Precizăm că la 90% din bolnavii care suferă de cefalee recidivantă tipică nu se evidențiază un substrat organic cerebral responsabil de apariția bolii. Deseori se găsesc însă, o serie de factori posibili — coresponsabili (procese inflamatoare dentare sau sinusale, iritații degenerative sau traumatice ale coloanei cervicale etc.).

Ca forme particulare de cefalee profundă sînt:

Nevralgiile vasculare (migrenă, nevralgia Horton, durerile carotidiene). Acestea

— sînt localizate în regiunea facială, totdeauna de aceeași parte și în aceeași zonă (periorbitală, frontală și maxilară);

— apar în crize de scurtă durată, cel mai frecvent noaptea, adesea la ore fixe, ating maximum de intensitate la aproximativ 10 minute de la debut și durează 30 — 120 minute;

— se repetă de mai multe ori pe zi;

— perioadele dureroase alternează cu lungi perioade de calm;

— în timpul crizei, în zona omolaterală, se observă: lăcrimare, conjunctive injectate, roşeaţă periorbitală, nări astupate şi semnul Claude Bernard-Horner.

Migrena este o cefalalgie periodică recurenţială, aproape constant unilaterală (hemicraniană), asociată frecvent cu fenomene oculare şi cu tulburări vegetative; are un caracter familial şi este influenţată favorabil de substanţe vasoconstrictoare.

Criza migrenoasă clasică evoluează în trei stadii:

— *stadiul precefalalgic* sau prodromal apare cu cîteva ore pînă la cîteva zile înainte de declanşarea durerii şi se caracterizează prin fatigabilitate, anorexie, paloare şi mai ales tulburări vizuale (cele mai constante);

— *stadiul cefalalgic* este dominat de cefalee, de regulă unilaterală, cu localizare orbito-oculo-frontală şi rezistenţă la medicaţia antinevralgică obişnuită. Cefaleea succede fără tranziţie fenomenelor prodromale, se instalează lent şi, apoi, devine maximă, insuportabilă şi omolaterală (hemicraniană), durează 24—48 de ore pînă la cîteva zile *(status hemicranicus)*. Cefaleea este însoţită de greţuri, vărsături, hiperemie conjunctivală, edem palpebral ipsilateral, hiperlacrimaţie etc.;

— *stadiul postcefalalgic*, care durează 1—2 zile, se caracterizează prin dureri reziduale, fatigabilitate, somnolenţă etc.

Întreg tabloul durează, de obicei, cîteva zile. El este consecinţa unor tulburări de circulaţie cerebrală şi este separat de intervale asimptomatice.

Subliniem că una dintre caracteristicile bolnavilor de migrenă este vasolabilitatea lor. S-ar putea ca această caracteristică să fie predominant cerebrală. Tulburările de circulaţie localizate în teritoriul arterelor cerebrale sînt bifazice: faza iniţială, care corespunde fenomenelor prodromale senzoriale, caracterizată prin vasodilataţie, urmată de un edem care explică, pe de o parte, prelungirea durerii şi, pe de altă parte, ineficacitatea medicaţiei vasoconstrictoare.

Vasoconstricţia iniţială este consecinţa eliberării unor cantităţi crescute de serotonină din trombocite; vasodilataţia ulterioară este consecinţa eliminărilor crescute de serotonină şi scăderii importante a nivelului ei seric. Vasodilataţia şi edemul sînt accentuate de intervenţia bradikininei şi a prostaglandinelor. Pe lîngă aceşti mediatori, în patogenia migrenei mai intervin: disfuncţiile hormonale genitale (la femei), solicitările psihice, stările depresive, hipoglicemia, retenţia hidrică, disfuncţiile hepatobiliare etc. Tiramina, un simpaticomimetic foarte activ, rezultat din decarboxilarea enzimatică a tirozinei, provoacă vasoconstricţie urmată de vasodilataţie, respectiv aşa-numita *migrenă tiraminică*. Tiramina este introdusă în organism prin anume alimente (brînzeturi fermentate, ciocolată, heringi, vînat, alcooluri etc.) sau poate proveni din decarboxilarea tirozinei endogene.

Caracterul alergic al migrenei este susţinut de multiple argumente clinice şi biologice:

— existenţa unui teren alergic la bolnavii migrenoşi şi coexistenţa migrenei cu alte manifestări alergice;

— declanşarea crizelor migrenoase după ingestia anumitor alimente, medicamente etc.;

— testele cutanate pozitive şi rezultatele terapeutice favorabile obţinute prin hipersensibilizarea specifică;

— eozinofilia sanguină etc.

BIBLIOGRAFIE

ADJAN M., Ther. Gegew., 1980, **109**, 1 620 — 1 627.

ADOUR K., New. Engl. J. Med., 1982, **307**, 348—351.

ALAJOUANINE T. H., CASTAIGNE P., Rev. Prat., 1952, **20**, 1 275.

ALVAREZ W. C., Postgrad Med., 1959, **26**, 495.

AMSTERDAM L., BRUNSWICH D., MENDELS O., Amer. J. Psychiatry, 1980, **137**, 635—662.

ANDERSON G. E., Int. J. Clin. exp. Hypnose, 1975, **23**, 48.

ANGELLERCUS R., HECAEN N., GUILLY P., Rev. Neurol., 1959, **99**, 645.

ARSENI C., OPRESCU I., *Durerea*, Edit. Academiei, Bucureşti, 1976.

ARSENI C., *Durerea*, Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1982.

ARSENI C., OPRESCU I., *Cefalalgiile şi migrenele*, Edit. Academiei, Bucureşti, 1985.

BABIZET J., *Les céphalées vasculaires*, E. A. Doin, Paris, 1950.

BACIU I., DERENCO P., J. physiol., 1967, **59**, *3*, 225.

BARNES R., Med. Res., Off., London, 1954. II. 17.

BENETT M. H., JANETTA P. J., Neurophysiology, 1980, **48**, 517—526.

BLOM S., Lancet, 1926, **2**, 839.

BOAG J. T., *Psychogenic Haedache*, în : *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, Elsevier, Amsterdam, 1968.

BUCHIEL K. J., SREEGE I. D., HOWE J. F., LOESER J. D., Neurosurgery, 1981, **9**, 111—119.

BUSER P., IMBERT M., *Récepteurs et méchanismes périphériques*, în : *Psychophysiologie sensorielle*, Hermann Collection, New York, 1982.

CARRANGALL A. E. J., în *Pain Research and Treatment*, Acad. Press, New York, 1975.

CASEY L., MELZACK R., în *Long Way News in Pain and its clinical management*, F. A., David Co., Philadephia, 1967.

COOMBS D., SAUNDERS R., GAYLOR M. şi colab., J.A.M.A., 1983, **250**, 2 336— 2 339.

CRUE B. L., SHELDEN C. H. PUDENZ R. N., FRESNWATER D. B., Neurol., 1954, **156**, 196.

CRUE B. L., CARRAGALL A. J. E., KENTON B., în *Pain, research and treatment*, Acad Press. New York, 1975.

DA LESSIO D. J., *Wolff's headache and other head pains*, Oxford University Press, New York, 1972.

DEMIERRE B., SIEGFRIED J., Med. et Hyg., 1983, **41**, 1 960 — 1 965.

DEMIERRE B., SIEGFRIED J., Med. et Hyg., 1984, **42**, 1 777 — 1 782.

EPSTEIN E., J. Dermatol., 1981, **20**, 65—68.

FINNESON E. B., *Diagnosis and management of pain syndromes*, Saunders Publ., Philadelphia — Londra, 1962.

FISCHER D., Cutis, 1982, **29**, 467—471.

FREUD S., *Inhibition, symptome et angoisse* ed.a 2-a, P.U.F., Paris, 1986.

FRIEDMAN G., NEVILE P., *Traité de sociologie du travail*, Arman Colin, Paris, 1964.

GARVAN N. J., SIEGFRIED J. Postgrad. Med. J., 1983, **59**, 435—437.

GESTIN Y., PERE N., SOLASSOL Ch. şi colab., Presse Med., 1984, **13**, 164.

GIBELLS J., Essentialia, 1975, **12**, 5.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 29

Fiziopatologia antrenamentului

„Sănătatea se află în muncă şi nu e nici un drum de aur spre ea decît prin *trudă*".

Wendell Phillips

Generalităţi. Antrenamentul, pe de o parte, ca şi oboseala şi supraantrenamentul, pe de altă parte, constituie preocupări majore ale societăţii moderne. Aceste preocupări sînt rezultatul unor multiple necesităţi :

— adaptarea organismului la efortul solicitat de diferite activităţi productive sau de sportul de performanţă ;

— profilaxia oboselii, prin găsirea unor metode de individualizare şi dozare a efortului în funcţie de capacitatea fizică particulară a fiecărui individ şi de caracteristicile fiecărei activităţi productive sau competiţionale ;

— folosirea antrenamentului la efort fizic pentru profilaxia unor boli în care sedentarismul reprezintă un important factor de risc, pentru readaptarea circulaţiei coronariene la sechelele infarctului.

I. ADAPTAREA ORGANISMULUI LA EFORT FIZIC

Efortul fizic se caracterizează, din punct de vedere fiziologic, printr-o stare de tensiune funcţională somatopsihică, un stress, care declanşează reacţia generală de adaptare (Bugard, 1960 ; Milcu şi colab., 1969). Spre deosebire de alte stressuri, acesta poate fi dirijat şi dozat printr-un program de antrenament sistematic.

În cadrul stressului determinat de activitatea sportivă, deosebim două componente şi anume „stressul somatic", determinat de activitatea musculară, şi stressul psihic, determinat de tensiunea emoţională. Acesta din urmă este atestat, spre exemplu, de faptul că reacţiile fiziologice sînt mai intense în timpul competiţiilor sportive (în care există o mare tensiune emoţională) decît în lecţiile de antrenament, chiar dacă efortul muscular este identic.

Odată cu începerea activităţii musculare au loc :

— excitarea scoarţei cerebrale şi a formaţiunilor subcorticale prin impulsurile pornite de la receptorii proprioceptivi osteotendinoşi ;

— iradierea impulsurilor centrale pornite din zona motorie către aparatul locomotor, avînd efecte atît facilitatoare asupra centrilor hipotalamici vegetativi, vasomotori, cardioacceleratori şi respiratori, cît şi stimulatoare ale neuroreacţiei (mai exact, ale axului hipofizocorticosuprarenal).

Prin intermediul reacţiilor simpatoadrenergice, sistemul de aport, transport şi distribuţie a gazelor este adaptat la necesităţile crescute în oxigen ale muşchilor solicitaţi de efortul fizic, iar prin intermediul reacţiei

hipofizocorticosuprarenaliene sînt mobilizate resursele energetice din ficat şi este intensificat metabolismul intim celular.

Lăsînd la o parte particularităţile ce ţin de caracterul efortului (intensitate, durată etc.), amintim că necesităţile energetice ale oricărei activităţi sînt asigurate prin intensificarea proceselor de degradare, în principal a glucozei la nivelul muscular ; intensificarea proceselor de degradare a glucozei necesită, pe de o parte, intensificarea aprovizionării cu O_2 a ţesutului în hiperactivitate şi, pe de altă parte, creşterea indicelui de utilizare a oxigenului. Intensificarea aprovizionării cu O_2 este asigurată printr-o reacţie cardiorespiratorie şi circulatorie, iar creşterea coeficientului de utilizare a O_2, prin mărirea diferenţei de presiune a gazului între plasmă şi ţesutul în hiperactivitate. Este vorba, deci, de două categorii de mecanisme adaptative la efort : o categorie declanşată prin stimularea reflexă sau automată a centrilor cardiorespiratori şi vasomotori, iar cealaltă, direct de intensitatea activităţii musculare. Aceste două categorii de mecanisme satisfac necesităţile energetice ale muşchilor în activitate, în principal prin degradarea aerobiotică a glucozei. Dacă ele se dovedesc insuficiente, pentru satisfacerea necesităţilor energetice intervine degradarea anoxibiotică a glucozei, care asigură un surplus energetic şi, totodată, face să apară „datoria de oxigen".

Deci, efortul fizic creşte (uneori considerabil) necesităţile în O_2 ale muşchilor suprasolicitaţi, acoperirea acestora fiind asigurată prin :

— creşterea coeficientului de O_2 prin mărirea debitului ventilator ;

— creşterea transportului de O_2 prin mărirea debitului cardiac ;

— redistribuţia sîngelui prin vasoconstricţie în teritoriul splanhnic şi cutanat, şi prin vasodilataţie la nivelul muşchilor solicitaţi de efort.

Prima modalitate prin care se asigură necesităţile crescute în O_2 este reprezentată de mărimea coeficientului de utilizare a O_2 de către muşchii suprasolicitaţi. La începutul efortului, creşterea consumului de O_2 este proporţional mai mare decît creşterea debitului cardiac. Ulterior, consumul de O_2 creşte treptat, pentru ca apoi să se menţină „în platou", pentru eforturile submaximale. În funcţie de intensitatea eforturilor, „starea stabilă" *(steady state)* se instalează după 2—8 minute de la începutul efortului.

De menţionat că :

— la acelaşi efort, instalarea stării stabile este mai promptă la antrenaţi decît la neantrenaţi ;

— valoarea consumului de O_2 în starea stabilă depinde, în primul rînd, de intensitatea efortului şi de gradul de antrenament. Astfel, la eforturi moderate, valorile sînt apropiate la sportivi şi nesportivi ; la eforturi mai intense, valorile sînt mai mici la sportivi.

Alături de acest mecanism local, tisular, efortul intensifică considerabil activitatea sistemului de aport şi transport al O_2. În eforturile intense, debitul respirator atinge valori de 120—140 l/minut, cel cardiac, valori de peste 35 l/minut ; consumul maxim de O_2 (capacitatea maximă, aerobă) atinge valori de 3 000— 3 500 ml/minut la neantrenaţi şi 5 000 — 6 000 ml/minut la sportivii antrenaţi. Deci, intensificarea aportului şi transportului de O_2 este asigurată, în primul rînd, printr-o reacţie cardioventilatorie. Creşterea corespunzătoare a aprovizionării cu O_2 a muşchilor în hiperactivitate este asigurată numai prin stimularea simultană şi coordonată atît

Scanned with OKEN Scanner

a activității aparatului respirator, cît și a celui cardiovascular. Orice defecțiune în coordonarea activității acestor două sisteme funcționale se soldează cu aprovizionarea necorespunzătoare cu O_2 a țesuturilor.

A. Mecanismele neuroumorale de reglare și integrare cardiovasculară și respiratorie la condițiile de efort fizic

Între aparatul toracopulmonar și cel cardiovascular există corelații de ordin funcțional; prin intermediul lor sînt reglate și coordonate aportul, transportul și distribuția gazelor în raport cu necesitățile adaptative.

1. MECANISME NERVOASE

Datorită unui aparat central de reglare și integrare, reprezentat de numeroase aglomerări neuronale răspîndite din măduva cervicală pînă în scoarța emisferelor cerebrale, se realizează nu numai reglarea foarte precisă a fiecăruia dintre cele două funcții de bază implicate în aprovizionarea cu O_2 a țesuturilor, ci și coordonarea activității lor. Prin intermediul acestui aparat central devine posibilă activitatea coordonată cardiovasculară și respiratorie, care formează o unitate funcțională. Acest aspect al integrării cardiovasculare și respiratorii reprezintă elementul esențial al adaptării normale a organismului la efortul fizic și al posibilităților reacționale în condițiile acțiunii unor factori patogeni.

Multiple legături intercentrale asigură, între altele, strînsa colaborare între funcția respiratorie — în sensul său cel mai larg — și activitatea musculară, metabolică, de termoreglare etc. Prin intermediul acestor legături, aprovizionarea cu O_2 a țesuturilor devine o funcție foarte sensibilă, adaptabilă celor mai variate necesități reactive, de la activitatea musculară pînă la cea fizică și psihoemoțională.

Principala etapă a mecanismelor prin intermediul cărora se realizează adaptarea necondiționată a funcției ventilatorii și cardiovasculare la efort este reprezentată de formațiunile neuronale bulbopontine aglomerate în planșeul ventriculului IV și cunoscute sub numele de „centrii vitali". Ei realizează:

— pentru aparatul toracopulmonar, reglarea debitului prin modificarea frecvenței și amplitudinii mișcării respiratorii;

— pentru aparatul cardiovascular, reglarea debitului cardiac și a distribuției periferice a sîngelui;

— pentru distribuția de sînge, coordonarea activității cordului cu circulația periferică și a ambelor cu activitatea aparatului toracopulmonar.

Acest prim etaj, prin intermediul căruia se realizează adaptarea la necesități a aprovizionării cu oxigen a țesuturilor în activitate, are strînse relații funcționale cu alte formațiuni vegetative din diencefal; prin intermediul lor este corelată activitatea cardiorespiratorie cu celelalte activități vegetative (metabolism, termoreglare, eritropoeză etc.). Tot aici se angrenează și importanta verigă neuroendocrină (verigă hipofizară), fie pe calea unor legături directe cu „centrii vitali" (cum susțin unii autori), fie prin intermediul unor relee hipotalamice.

Scanned with OKEN Scanner

Ultimul etaj este reprezentat de scoarţa emisferelor cerebrale, care realizează, pe de o parte, coordonarea complexă şi fină a aprovizionării cu O_2 a ţesuturilor şi, pe de altă parte, integrarea ei cu activitatea de relaţie.

Factorii care declanşează adaptarea funcţiei cardiorespiratorii şi vasomotorii la necesităţile impuse de efortul fizic acţionează reflex condiţionat, necondiţionat sau „automat" (direct asupra formaţiunilor nervoase din care este format aparatul central de reglare şi integrare a funcţiei respiratorii, în sensul cel mai larg al noţiunii).

În activitatea sportivă, excitaţia emoţională dinaintea efortului, precum şi legăturile funcţionale reflex-condiţionate create în decursul lecţiilor de antrenament între excitanţii din sfera primului şi celui de-al doilea sistem de semnalizare, care au acţionat împreună, fac ca, încă înainte de începerea efortului, să se producă o intensificare moderată a proceselor fiziologice de adaptare („starea de prestart"), care favorizează efectuarea ulterioară a efortului. Odată cu începerea activităţii musculare acţionează şi impulsurile necondiţionate pornite de la proprioreceptorii osteotendinoşi, adică impulsurile proprioceptive pornite din zonele active ale aparatului locomotor.

Influxurile nervoase condiţionate şi necondiţionate ajunse în zona motorie a scoarţei cerebrale, iradiind, au efecte facilitatoare asupra centrilor vasomotori, cardioacceleratori şi respiratori. De aici, prin intermediul simpaticului, se produce intensificarea iniţială a respiraţiei şi circulaţiei, ca şi vasodilataţia în muşchii solicitaţi. Mai exact, în centrul mecanismelor efectoare ce condiţionează complexul de fenomene adaptative declanşate de efortul muscular se află o reacţie de tip simpatoadrenergic ce determină o bună parte din modificările caracteristice cardiovasculare, respiratorii şi metabolice. Ultimele se referă la mobilizarea glicogenului hepatic ce asigură aportul suplimentar de glucoză muşchilor scheletici, miocardului şi ţesutului nervos.

Activarea centrilor hipotalamici în efort duce nu numai la declanşarea reacţiei simpatoadrenergică, ci şi la eliberarea de corticotrofină, datorită trecerii în sîngele circulant a factorului eliberator de corticotrofină (*corticotrophine realising factor*), secretat de hipotalamus (vezi vol. I, *Integrarea endocrină*). Acesta stimulează axul hipofizocorticosuprarenal, iar prin intermediul corticosteroizilor, intensifică procesele metabolice în timpul efortului (insuficienţa funcţională a corticosuprarenalei reduce capacitatea de efort şi favorizează apariţia rapidă a oboselii). În acelaşi timp, reacţia simpatoadrenergică cu descărcare de catecolamine, prin efect feedback pozitiv, are influenţe activatoare asupra sistemului nervos central, contribuind la intensificarea aportului şi transportului de O_2, la mobilizarea resurselor energetice, la intensificarea metabolismului anaerob de la începutul efortului şi a proceselor oxidative care urmează.

S-ar putea ca intensificarea întoarcerii venoase din timpul efortului (datorită pompajului exercitat asupra venelor de către contracţia musculară), stimulînd receptorii cavoatriali, să aibă, prin reflex Bainbridge, efecte cardioacceleratoare. Această posibilitate pare a fi infirmată de Barcroft (1968), care nu constată creşteri substanţiale ale presiunii în atriul drept şi venele cave în timpul efortului.

Scanned with OKEN Scanner

2. MECANISME UMORALE

Alături de mecanismele nervoase, în procesul de adaptare a respirației și circulației la efort participă și mecanisme umorale. Astfel, în eforturile intensive și prelungite care duc la oboseală, secreția de adrenalină crește de 2—6 ori, iar cea de noradrenalină de trei ori.

În procesul de adaptare a respirației și circulației la efort se acordă o importanță mare creșterii presiunii parțiale a O_2 și a concentrației H^+ (datorită acumulării de acid lactic), ca și scăderii presiunii parțiale a O_2 din sîngele arterial. Intervenția acestor factori este discutabilă : unii autori sugerează existența de metaboliți neidentificați, care, acumulîndu-se în sînge, ar stimula chemoreceptorii arteriali, iar alții sugerează existența unor chemoreceptori la nivelul venei jugulare interne, care, prin stimulare, ar influența ventilația.

Se consideră că vasodilatația la nivelul mușchilor suprasolicitați de efort este consecința acțiunii locale a unor metaboliți (CO_3H_2, ATP, ADP), a ionilor de K și a scăderii parțiale a O_2 în lichidul tisular care scaldă peretele arteriolar.

Se poate afirma că participarea componentei nervoase în procesul de adaptare a respirației la efort este mai importantă decît a celei normale ; primei i se atribuie rolul de intensificare globală a ventilației, în timp ce a doua s-ar limita la menținerea presiunii parțiale a CO_2 din sîngele arterial în limite apropiate de cele din repaus.

B. Asigurarea necesității de oxigen a țesuturilor în efort

Efortul fizic determină creșterea necesității de oxigen. Acoperirea acesteia se asigură prin :

— intensificarea activității sistemului de transport al oxigenului (mărirea debitului cardiac și respirator) ;

— redistribuirea debitului sanguin, prin vasoconstricție în teritoriul splanhnic și cutanat, și prin vasodilatație în musculatura scheletică și organele vitale cu activitate intensă în efort (cord, creier, plămîni) ;

— mărirea capacității de preluare a oxigenului din aerul alveolar, prin creșterea coeficientului de difuzie alveolocapilară ;

— mărirea capacității de utilizare a oxigenului la nivelul țesuturilor (îndeosebi în musculatura scheletică), datorită intensificării irigației și creșterii gradientului de presiune între sînge și țesuturi.

Scăderea presiunii oxigenului în țesuturi are o importanță limitată : în mod normal, ea este foarte redusă (20—30 mmHg) și de aceea chiar coborîrea maximă (pînă la 0) nu poate asigura o creștere importantă a gradientului presiunilor. Din acest motiv, rolul metaboliților tisulari (bioxid de carbon, acid lactic) și al creșterii temperaturii locale este mult mai mare. Ei asigură menținerea presiunii oxigenului în plasma capilară la un nivel înalt, accelerînd disocierea oxihemoglobinei. Totodată, favorizează deschiderea de noi capilare, fiecare dintre acestea irigă un teritoriu tisular mai limitat și distanța prin care gazele trebuie să difuzeze se scurtează, crescînd aportul local de sînge și ușurînd difuzia gazelor la și de la țesut. În felul acesta, fluxul sanguin în mușchiul activ poate crește de 20 de ori sau mai

mult față de fluxul de repaus, deși în restul organismului circulația crește numai de aproximativ 10 ori. Dacă luăm în considerație și creșterea coeficientului de utilizare a oxigenului (care poate depăși dublul valorilor de repaus), se înțelege de ce consumul de oxigen al unui mușchi în activitate poate atinge valori foarte mari (de 20—30 de ori mai mari decît în repaus, iar pentru un atlet chiar de 50 de ori).

În ultimă instanță, țesuturile mai dispun de un mecanism de rezervă în vederea asigurării necesităților energetice, și anume posibilitatea de a contracta o „datorie de oxigen".

În mod obișnuit, posibilitățile funcționale maxime ale ventilației și circulației limitează capacitatea de aport tisular al oxigenului la un plafon maxim ce nu depășește 3 l/minut la adultul neantrenat și 3—4 l/minut la adultul antrenat. Cînd necesitățile tisulare depășesc aceste valori, o parte a energiei necesare activității tisulare se realizează pe seama unei degradări anoxibiotice a glucozei, cu oprirea transformărilor metabolice în stadiul de acid lactic. Degradarea acestuia la bioxid de carbon și apă are loc abia la sfîrșitul efortului, cînd organismul continuă, o anumită perioadă de timp, să mențină la un nivel crescut aportul de oxigen (prin păstrarea în continuare a unui nivel ridicat al ventilației și circulației), deși necesitățile energetice s-au redus prin încetarea travaliului. Stimulul pentru menținerea la un nivel ridicat a ventilației și circulației este reprezentat tocmai de gradul acumulării acidului lactic. În felul acesta, organismul are posibilitatea să-și „plătească" datoria de oxigen pe care a contractat-o în cursul efortului. La omul normal, datoria de oxigen nu depășește un sfert din consumul de O_2 din timpul efortului și este lichidată în maximum 5—6 minute; orice creștere a acestei valori indică un deficit în funcția de aprovizionare cu O_2 a țesuturilor.

Conceptul „datoria de oxigen" a fost creat de către Hill și colab. (1924), care au constatat în aerul expirat un surplus de O_2 care se consumă după terminarea efortului. Autorii au considerat că există o legătură directă între acest surplus și oxidarea acidului lactic acumulat în timpul efortului. În realitate însă, înlăturarea acidului lactic după efort nu este paralelă cu plata „datoriei de oxigen" (Edwards, 1936): concentrația acidului lactic în sînge rămîne foarte ridicată în primele minute după efort, în timp ce consumul de oxigen scade vertiginos. Deci, o parte a datoriei de oxigen este plătită în primele minute după efort, cînd încă nu există o scădere substanțială a acidului lactic. În eforturile de intensitate mare, dar de durată scurtă, există o datorie de oxigen alactacidă fără acumulare de acid lactic; în eforturile intense și prelungite, cu consum de oxigen de peste 2,5 l/minut, există un paralelism între creșterea acumulării de acid lactic și cea a consumului de oxigen — datorie de oxigen lactacidă (Dill și Sacktor, 1962). Pentru a înțelege mecanismul lor, reamintim că oxigenul este folosit nu numai pentru resinteza glicogenului din acidul lactic sau pentru oxidarea acidului lactic pînă la bioxid de carbon și apă, ci, într-o anumită măsură, și pentru resinteza creatininei și ATP (Lundsgaard, 1930). În acest sens, Lundsgaard a demonstrat pe mușchiul intoxicat cu acid monoiodacetic (care blochează glucoliza) resinteza parțială a creatinfosfatului (CP) cu ajutorul oxigenului, în absența formării sau oxidării acidului lactic.

Inițierea oricărui efort este asigurată de energia eliberată prin descompunerea anaerobă a ATP, care reprezintă sursa de energie ce poate fi

Scanned with OKEN Scanner

folosită direct. Fără prezența acesteia, energetica musculară nu este posibilă. Această rezervă este însă atît de mică, încît nu este suficientă decît pentru inițierea efortului. Descompunerea ATP este un proces metabolic anaerob alactacid (în urma lui nu rezultă acid lactic). Rezerva de ATP consumată trebuie însă imediat înlocuită, pentru a asigura în continuare energetica celulară. Prima posibilitate de înlocuire este reprezentată de utilizarea micilor rezerve celulare de creatinfosfat. Acesta nu este folosit direct ca sursă de energie, ci indirect, pentru resinteza de ATP, sursa directă, majoră, de energie. Utilizarea CP pentru resinteza ATP este, de asemenea, un proces anaerob alactacid. Ca și rezerva de ATP, și cea de CP este foarte mică, așa încît mobilizarea acestor prime două surse de energie din rezervele celulare nu poate asigura desfășurarea efortului decît o perioadă foarte scurtă de timp (pînă la 10—15 sec). Ele trebuie neapărat refăcute, și pentru refacere intră în joc *glucoliza*. Rezultă că eforturile de mare intensitate și de scurtă durată (10—15 sec) din punct de vedere metabolic sînt *anaerobe*, *alactacide* (Rasmussen, 1972).

Glucoliza se face pînă la nivelul acidului piruvic, pe cale anaerobă. În continuare există două posibilități :

— dacă aportul de O_2 este insuficient față de intensitatea mare a metabolismului energetic, procesul continuă tot pe cale anaerobă, pînă la formarea de acid lactic, care se acumulează în sînge. Măsura în care ATP se reface prin glicoliză anaerobă este foarte mică (5% din cantitatea de ATP care poate fi resintetizată prin procese aerobe). Din punct de vedere metabolic, efortul de intensitate submaximală cu o durată de 15—60 secunde este, deci, *anaerob lactacid*;

— dacă aportul de O_2 este satisfăcător, acidul piruvic intră în ciclul oxidativ al lui Krebs și este, în cea mai mare parte, descompus în bioxid de carbon și apă iar o mică parte, resintetizat în glucoză. Această situație se întîlnește în eforturile de intensitate moderată care, din punct de vedere metabolic, sînt *aerobe*. Ele se desfășoară în cadrul unui echilibru între necesitatea și aportul de oxigen ; atunci cînd aportul de oxigen scade sub un anumit prag sînt mobilizați acizii grași nesaturați, care intră în ciclul oxidativ de catabolizare.

Există, deci, efort alactacid și datorie de oxigen alactacidă, care se plătește rapid după încetarea efortului de intensitate medie ca datorie de oxigen lactacidă. Aceasta „operează" atunci cînd este necesară adaptarea la eforturi intense ; este maximă la sportivii bine antrenați și scade cu vîrsta sau la mari altitudini.

II. ACLIMATIZAREA

Spre deosebire de mecanismele enumerate, care intervin ori de cîte ori acționează solicitări adaptative rapide și de scurtă durată, organismul mai dispune și de alte modalități de adaptare a aprovizionării cu oxigen a țesuturilor, ce intervin în special atunci cînd el este supus unor solicitări de lungă durată. O situație de acest fel se creează la cei ce trăiesc timp îndelungat la mari altitudini și la care se instalează, treptat, fenomenul de *aclimatizare*. În condiții de mari altitudini organismul reușește să facă față

scăderii importante a presiunii parțiale a oxigenului din aerul atmosferic și să se aclimatizeze, printr-o serie de mecanisme ce tind să compenseze diminuarea saturației cu oxigen a hemoglobinei și să asigure țesuturilor un aport normal de oxigen. Dintre aceste mecanisme, cele mai importante sînt :

— creșterea numărului de hematii prin stimularea eritropoezei, astfel încît cantitatea crescută de hemoglobină ridică în mod corespunzător capacitatea de transport al oxigenului ; paralel se produce o creștere a volumului sîngelui circulant ;

— creșterea debitului cardiac prin mărirea forței de contracție a miocardului și ameliorarea golirii ventriculare, frecvența cardiacă modificîndu-se foarte puțin sau deloc ;

— creșterea capacității vitale și a debitului ventilator maxim utilizabil în efort, care favorizează o intensificare a activității ventilatorii, fără creșterea frecvenței respiratorii ;

— apariția unor modificări în echipamentul enzimatic tisular, ce fac posibilă o anumită compensare tisulară a deficitului de oxigenare sanguină.

Spre deosebire de mecanismele ce intervin în adaptarea la efort, modalitățile adaptative de tipul celei ce caracterizează aclimatizarea sînt puse în acțiune mult mai lent, dar sînt mult mai stabile, mai rezistente și mai economice.

III. EFECTELE ANTRENAMENTULUI LA EFORT FIZIC

Antrenamentul realizează un mod mai economic și mai eficient de adaptare a organismului la efort. El reprezintă o formă particulară a procesului general de adaptare a organismului la condițiile de mediu, contribuind la mărirea capacității maxime aerobe (consumul maxim de O_2), care poate atinge la omul antrenat 85—90 ml/kgcorp, față de 45 — 50 ml/kgcorp la omul neantrenat. Aceste valori se obțin prin modificarea activității cardiace, a circulației periferice, a ventilației pulmonare și a volumului maselor musculare, care cresc capacitatea generală la efort, calități motrice de bază (forță, rezistență, coordonare), și pe cea specifică fiecărei forme de efort fizic.

Antrenamentul nu înseamnă decît aplicarea diferențiată în raport cu natura efortului, sistematică și continuă, a unor excitanți a căror intensitate crește progresiv. Aceștia, acționînd repetat asupra organismului, determină modificări morfologice și funcționale cardiovasculare, respiratorii, musculare și ale sistemului nervos central, care permit efectuarea unor eforturi mai mari decît cele efectuate înainte de antrenament.

Principiile de bază ale antrenamentului fizic

Conform legii lui Arndt Schultz, între intensitatea excitanților și reacția de răspuns a țesuturilor, organelor și sistemelor funcționale există corelații directe : excitanții de intensitate redusă nu declanșează reacții de răspuns sau declanșează răspunsuri de intensitate redusă ; excitanții de intensitate medie declanșează răspunsurile cele mai marcate ; excitanții de intensitate maximă au, de cele mai multe ori, efecte lezionale. Aceste

corelații impun un prim principiu al antrenamentului: *stricta lui individualizare.*

Repetarea excitantului optim modifică raporturile dintre intensitatea lui și reacția de răspuns: eforturile inițiale de intensitate medie, prin repetare, devin insuficiente, iar cele maxime devin optime. De aici, al doilea principiu al antrenamentului: *creșterea treptată a efortului.*

Perfecționările morfofuncționale dobîndite prin antrenament sînt însă reversibile. Fiecare lecție de antrenament determină un fenomen complex, care evoluează în faze succesive. Inițial, capacitatea de efort scade ca urmare a apariției oboselii. După lecție, încep procesele de refacere; refacerea nu se oprește la nivelul funcțional dinaintea efortului, ci îl depășește, instalîndu-se faza de suprarefacere. Aceasta este expresia acțiunii favorabile a solicitărilor precedente; durata și amploarea ei sînt cu atît mai evidente, cu cît solicitarea produce modificări mai mari în organism. Această evoluție fizică (solicitare — oboseală — refacere — suprarefacere) este prezentă în toate țesuturile și constituie baza teoretică a proceselor de adaptare. Faza de suprarefacere are însă o durată de timp limitată. Dacă solicitările care au produs-o nu se repetă, capacitatea funcțională scade treptat pînă se ajunge la nivelul inițial. Apare astfel al treilea principiu al antrenamentului: *principiul continuității.*

Efectele exercițiilor fizice se instalează numai dacă se succed cu regularitate și dispar, treptat, prin întreruperea antrenamentului.

De precizat că:

— eforturile realizate pe baza energiei eliberate prin procesele anaerobiotice ale contracției musculare (așa cum sînt eforturile de forță și viteză) solicită și perfecționează cu precădere aparatul locomotor și mai ales masele musculare;

— eforturile în care energia necesară se eliberează prin intervenția oxigenului în procesele biochimice ale contracției musculare solicită organele inervate de sistemul nervos vegetativ, în special aparatul cardiovascular. De aceea, la sportivii care practică sporturi de rezistență se constată creșteri mari ale volumului inimii și ameliorări funcționale evidente ale circulației și respirației.

A. Efectele antrenamentului asupra cordului

— Bradicardia de repaus și bradicardia relativă de efort (în comparație cu cea a cordului neantrenat).

— Prelungirea atît a sistolei, cît și a diastolei: prima face economie de travaliu, ultima favorizează fluxul coronarian.

— Scăderea consumului de O_2 (cordul neantrenat consumă în repaus 30 — 50 cm^3 O_2/minut, cel antrenat, numai 20—35 cm^3 O_2/minut).

— Îmbunătățirea circulației miocardului prin mărirea ostiumului coronarian, creșterea în lungime și diametru a capilarelor, creșterea numărului de capilare funcțional active (miocardul neantrenat nu folosește toate capilarele disponibile).

— Hipertrofia miocardului se realizează, după unii, prin îngroșarea fibrelor miocardice, după alții, se produce și o înmulțire a lor (la șoa-

recii sălbateci, miocardul este format dintr-un număr mare de fibre musculare de dimensiuni mai reduse, în comparație cu șoarecii domestici, care sînt sedentari și au un miocard alcătuit dintr-un număr mai mic de fibre musculare ; miocardul primilor dispune și de un număr mai mare de capilare).

— Creșterea în greutate a cordului de la 300 la 500 g (greutate critică). Lărgirea ostiumului coronarian este paralelă cu gradul de hipertrofie a miocardului pînă la greutatea critică. Depășirea greutății critice are efecte nefavorabile asupra capacității funcționale a miocardului.

Alături de hipertrofia moderată și de irigația ameliorată, se produce o dilatație reglatoare manifestată prin mărirea cavităților inimii. Aceasta interesează nu numai ventriculele, ci și auriculele, și chiar venele pulmonare, contribuind astfel la creșterea cantității de sînge restant, care reprezintă rezerva volumului sistolic. Dilatația reglatoare este și ea moderată, permițînd economia de travaliu a cordului : pentru a expulza același volum sistolic, un cord cu cavitățile mai mari trebuie să realizeze o scurtare mai mică a fibrelor sale. Volumul mare al cavităților și cantitatea mare de sînge restant conferă cordului antrenat posibilitatea de a expulza, în efort, prin contracția puternică de care este capabil, un mare volum de sînge sistolic. Volumul mare de sînge restant contribuie și la mobilizarea rapidă a unui volum mărit de sînge, care crește, de la început, debitul cardiac.

Bradicardia, prelungirea perioadei de preejecție și a timpului de ejecție, sînt rezultatul comutării vegetative către trofotropie. Efectele vagale ale antrenamentului sînt considerate ca un mijloc important de prevenire a leziunilor miocardului. Acest mijloc apare mai evident (și mai frecvent) la sedentari, la care miocardul funcționează preponderent sub influența sistemului simpatic.

Așadar, antrenamentul își pune amprenta asupra cordului, vaselor și sistemelor de reglare ale aparatului cardiovascular. Ameliorarea morfofuncțională a aparatului cardiovascular trece prin trei etape succesive : comutarea neurovegetativă spre trofotropie, creșterea inotropismului cardiac și a volumului inimii.

Prima etapă este realizată de antrenamentele ușoare. Ea are ca urmare modificări hemodinamice, prin care se îmbunătățește economia funcțională a cordului. În această etapă, capacitatea generală de efort rămîne neschimbată.

A doua etapă se instalează după un program de antrenament mai îndelungat, în care se aplică eforturi de intensitate crescută în raport cu efortul utilizat în etapa precedentă. Caracteristica acestei etape este mărirea forței de contracție a miocardului în efort (crește volumul sistolic și, prin el, minut-volumul, fapt care aduce după sine creșterea absorbției maxime de oxigen pe minut și ridicarea capacității generale de efort).

Cea de-a treia etapă poate fi obținută numai prin antrenamentele făcute în sportul de performanță. La perfecționările obținute în etapele precedente se adaugă modificări dimensionale ale cordului și ameliorarea evidentă a utilizării periferice a oxigenului.

De reținut că întreaga capacitate de efort a organismului atinge nivelul cel mai înalt datorită creșterii impresionante a minut-volumului cardiac și, consecutiv acestuia, a consumului maxim de oxigen pe minut.

Efectele trofotrope ale antrenamentului, manifestate printr-o activitate economică și eficientă a cordului, sînt folosite de către cardiologi

Scanned with OKEN Scanner

pentru prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare și, îndeosebi, cardiopatiei ischemice. În acest sens, s-a arătat că stimulul principal pentru dezvoltarea colateralelor în miocardul ischemic este reprezentat de creșterea vitezei de circulație a sîngelui peste o anumită limită. Aceasta se poate obține mai bine prin sport decît prin orice mijloc medicamentos. După obstruarea experimentală a arterei circumflexe, de exemplu, formarea de colaterale este cu mult mai intensă la animalele care fac antrenament decît la cele sedentare. Fenomenele de ischemie miocardică sînt produse nu numai de limitarea aportului de oxigen prin coronare, ci și prin creșterea disproporționată (în anumite situații) a consumului de oxigen al miocardului, datorită reacției simpatoadrenergice exagerate. Antrenamentul moderează și această reacție.

B. Efectele antrenamentului asupra circulației periferice

— Creșterea capilarității mușchilor scheletici.

— Mărirea rezistenței periferice în repaus și scăderea ei considerabilă în efort, prin deschiderea promptă a unui număr mare de capilare, care asigură un flux sanguin corespunzător necesităților.

— Creșterea diferenței arteriovenoase, indicator al ameliorării indicelui de utilizare a oxigenului. Aceasta permite mușchilor antrenați să funcționeze în repaus cu un flux sanguin scăzut.

C. Efectele antrenamentului asupra ventilației pulmonare

— Creșterea debitului respirator maxim.

— Desfășurarea economică a ventilației printr-o frecvență moderată a mișcărilor respiratorii și un volum curent mare.

— Îmbunătățirea relației ventilație — perfuzie.

— Creșterea intensă și persistentă a consumului maxim de O_2 (capacitate maximă aerobă).

De reținut că sportivii bine antrenați pot executa eforturi cu 60—65% din capacitatea maximă aerobă, fără acumulare de acid lactic. Ei pot susține timp de peste o oră eforturi cu peste 85% din capacitatea lor maximă aerobă. La omul neantrenat, acumularea de acid lactic este evidentă la un efort de o intensitate de 50% din capacitatea sa maximă aerobă.

D. Efectele antrenamentului asupra aparatului locomotor

— Hipertrofia și hiperplazia fibrelor musculare. Crescînd masa musculară, crește și forța de contracție (forța de contracție este dependentă de suprafața de secțiune a mușchiului). Excitanții care stimulează creșterea masei musculare sînt : intensitatea contracției și aprovizionarea insuficientă cu O_2 a fibrelor musculare.

— Îmbogățirea substratului energetic și enzimatic al contracției musculare; antrenamentele de forță și viteză măresc, în special, canti-

tatea de ATP și fosfocreatină, în timp ce antrenamentele de rezistență, pe cea de glicogen și mioglobină.

— Creșterea numărului de capilare și al anastomozelor intercapilare pe unitatea de suprafață (se dublează raportul număr de capilare/număr de fibre musculare, se triplează numărul anastomozelor).

— Mărirea patului vascular care, proporțional, depășește hipertrofia fibrei musculare, astfel că aprovizionarea acesteia cu oxigen se ameliorează. Încetinirea fluxului sanguin prin mușchiul antrenat, adăugată la creșterea suprafeței vasculare, îmbunătățește condițiile metabolismului muscular. Fenomenul se reflectă și în modul mai economic de utilizare a oxigenului transportat de sînge, fapt dovedit de creșterea accentuată a diferenței arteriovenoase de oxigen la antrenați (Knipping și colab., 1960; Hollmann, 1965; Reindell, 1960; Mellerowicz, 1956 etc.).

Antrenamentul produce și importante ameliorări funcționale ale sistemului neuromuscular. Scad mult valorile reobazei și ale cronaxiei, se ameliorează curbele intensitate — durată și raportul dintre curba nervului și cea a mușchiului, toate traducînd îmbunătățirea excitabilității, ca și a labilității centrale și periferice ale sistemului nervos și muscular.

Scăderea numărului de impulsuri, a amplorii lor, precum și o mai bună sinergie a acestora, observate prin înregistrări electromiografice în aceleași acte motrice, înainte și după antrenament, pledează pentru o economisire a energiei și o ameliorare a coordonării contracțiilor musculare (Marsak, 1958; Zimkin și Viru, 1969).

E. Efectele antrenamentului asupra sistemului nervos

Deși multiple, aceste efecte sînt greu de sistematizat. Studiile efectuate pe sportivii antrenați au pus în evidență că:

— procesele de excitație și inhibiție devin mai puternice, mai mobile și mai echilibrate prin antrenament;

— localizarea și alternarea focarelor dominante din scoarța cerebrală se îmbogățesc, ceea ce mărește stabilitatea față de factorii perturbatori și trecerea mai ușoară de la o activitate la alta;

— rapiditatea de a percepe modificările mediului și de a răspunde mai prompt la ele este reflectată și prin scăderea timpului de reacție motrice.

Reflexele condiționate motrice și cele prin care se asigură interrelațiile dintre aparatul locomotor și celelalte organe se înmulțesc și se perfecționează. Repetarea îndelungată a mișcărilor consolidează reflexele condiționate, le transformă în stereotipuri dinamice, permițînd formarea deprinderilor motrice și automatizarea acestora. Motricitatea capătă prin antrenament o mai mare complexitate, precizie și economie.

Antrenamentul mărește plasticitatea scoarței cerebrale și perfecționează activitatea analizatorilor, în special a celui kinestezic. Senzațiile kinestezice care, de obicei, sînt mascate de celelalte senzații, devin perceptibile prin antrenament. Crește astfel posibilitatea de control și de dirijare a diferitelor segmente angrenate în actele motrice complexe.

La sportivii bine antrenați apar senzații specifice complexe, prin integrarea mai multor senzații care, la nesportivi, sînt percepute separat.

Scanned with OKEN Scanner

Acest „simţ" nou (simţul gheţii, simţul rachetei, simţul apei, simţul tempoului etc.) permite o mai bună reglare a intensităţii şi momentului contracţiilor musculare, a menţinerii echilibrului, a perceperii spaţiului şi timpului şi, prin aceasta, o mai bună apreciere a concordanţei între modul de execuţie şi scopul propus.

IV. BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE RECUPERĂRII BOLNAVILOR CARDIOVASCULARI PRIN ANTRENAMENT FIZIC

În ultimele 3 — 4 decenii a crescut interesul, pe de o parte, pentru profilaxia bolilor cardiovasculare şi, pe de altă parte, pentru recuperarea prin antrenament fizic a bolnavilor cardiovasculari şi îndeosebi a coronarienilor. Pentru ca antrenamentul fizic să nu reprezinte un risc suplimentar în evoluţia acestor boli, ci să contribuie la diminuarea riscului obişnuit pe care îl reprezintă o astfel de boală, să-i frîneze evoluţia şi, în plus, să permită bolnavilor o viaţă activă, *atît investigarea funcţională a bolnavilor, cît şi individualizarea programului de antrenament* trebuie să se realizeze pe baza unei foarte bune documentări fiziopatologice.

A. Mecanismele efectelor profilactice şi curative ale antrenamentului fizic în bolile cardiovasculare

Mecanismele efectelor favorabile ale antrenamentului fizic în bolile cardiovasculare sînt multiple şi complexe.

1. **Cruţarea „muncii" inimii prin mărirea economiei funcţionale a aparatului locomotor** este unul dintre mecanismele prin care antrenamentul fizic ameliorează capacitatea de efort a bolnavilor cardiovasculari. Ameliorarea se datoreşte îmbunătăţirii forţei de contracţie a musculaturii scheletice şi a coordonării (abilităţii) sale motrice. Efectul : micşorarea necesităţii de oxigen a musculaturii scheletice şi, în consecinţă, solicitarea mai redusă, respectiv „cruţarea" miocardului. În această ordine de idei, este demonstrat că, pentru un sedentar, lipsit de forţă şi abilitate motrice, adeseori eforturile uzuale (de exemplu, ridicarea din pat, intrarea sau ieşirea din automobil etc.) constituie un efort caracterizat prin numeroase contracţii musculare inutile, adesea însoţite de blocarea respiraţiei, care solicită excesiv activitatea miocardului.

2. **Micşorarea necesităţii de oxigen a miocardului.** Efectul cel mai constant şi mai evident al antrenamentului fizic asupra activităţii cordului cu un pregnant potenţial profilactic, constă în *economia, respectiv reducerea consumului de oxigen* (mai exact, micşorarea necesităţii de oxigen), prin influenţarea reglării neurovegetative a funcţiei sale contractile şi a metabolismului său oxidativ. La neantrenaţi, executarea unui efort este însoţită de o puternică stimulare simpatică a cordului. Aceasta se manifestă prin creşterea frecvenţei contracţiilor cardiace şi prin scurtarea perioadei de

umplere diastolică. La antrenați, efectele tardive ale antrenamentului fizic regulat și prelungit se caracterizează prin preponderență antiadrenergică (vagotonă și simpatoinhibitorie). Aceasta se manifestă atît cronotropic (scăderea frecvenței contracțiilor cardiace), cît și inotropic (prelungirea perioadei de contracție izometrică și a perioadei de ejecție ventriculară).

Înseamnă că la sedentari :

— există o preponderență adrenergică, caracterizată printr-un consum exagerat de oxigen de către miocard, în comparație cu consumul de oxigen al miocardului la persoanele care fac antrenament fizic (Raab, 1966) ;

— durata contracției izometrice este mai scurtă și frecvența contracțiilor cardiace mai mare ; ischemia poate fi produsă nu numai de limitarea aportului de oxigen prin coronarele sclerozate, ci, într-o mare măsură, și prin creșterea disproporționată a consumului de oxigen, datorită preponderenței adrenergice ;

— reducerea prin antrenament fizic a consumului de oxigen al miocardului prezintă un factor preventiv de importanță majoră pentru micșorarea vulnerabilității cordului (protejarea sa împotriva ischemiei).

Majoritatea bolnavilor coronarieni, valvulari sau hipertensivi prezintă la efort un *răspuns cardiovascular hiperkinetic*, cu frecvență și debit cardiac exagerate (deci cu consum exagerat de oxigen de către miocard), însoțit, uneori, de creșterea marcată a tensiunii arteriale, alături de o diferență arteriovenoasă a O_2 redusă, deci un coeficient scăzut al utilizării oxigenului în mușchii scheletici. La acești bolnavi, antrenamentul fizic favorizează :

— temperarea sindromului hiperkinetic ;

— creșterea diferenței arteriovenoase a O_2 (mărirea capacității oxidative a musculaturii scheletice) ;

— scăderea fluxului sanguin în miocard.

Pentru majoritatea bolnavilor cardiovasculari, aceasta înseamnă adaptarea mai economică a cordului și a circulației la efort, deci posibilitatea de a executa un efort fizic cu un consum de oxigen al miocardului mai scăzut.

La coronarieni, după antrenament, s-au constatat : reducerea semnificativă a norepinefrinei plasmatice în repaus și reducerea epinefrinei și a norepinefrinei după un efort standard pe covorul rulant (Crooksey și colab., 1978). Aceste constatări constituie dovada îmbunătățirii reglării antiadrenergice.

Se sugerează că modificarea activității vegetative după antrenament poate fi secundară modificărilor metabolice din mușchii scheletici care, prin feedback pozitiv al aferențelor plecate de la mușchi, influențează centrii vasomotori. Natura periferică a diminuării activității simpatice este susținută de experimentele în care s-a constatat că, după antrenament, apare o refacere importantă a frecvenței cardiace de efort numai dacă efortul se execută cu o grupă de mușchi antrenați în prealabil (Ferguson și colab., 1979). Experimentele s-au făcut pe două grupuri de bărbați antrenați la bicicleta ergometrică, un grup lucrînd cu membrele inferioare, iar celălalt grup cu membrele superioare ; după antrenament, reducerea frecvenței cardiace în efort s-a observat numai la cei care acționau bicicleta cu membrele antrenate în prealabil.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că mecanismul protector prin care temperarea tonusului simpatic acționează asupra cordului constă în modificarea distribuției ionice, mai ales a potasiului, în miocard :

— dozele fiziologice de catecolamine măresc concentrația de potasiu în fibrele miocardice ;

— dozele masive sau eliberarea masivă de catecolamine în stress produc o depleție de potasiu (Raab, 1966) ;

— sub influența unor stressuri ușoare și repetate (exerciții fizice, băi reci etc.), însoțite de o creștere moderată a eliberării de catecolamine, concentrația de potasiu în miocard crește treptat peste valorile obișnuite ;

— ulterior, administrarea unor doze mari de amine simpaticomimetice (care, de obicei, produc depleție de potasiu și necroză miocardică), simultană cu stressuri severe, nu produce nici scăderea sub normal a concentrației de potasiu, nici necroză miocardică (Bajusz, 1964).

Aceste observații au o importanță fundamentală pentru interpretarea efectelor preventive ale antrenamentului fizic asupra cordului : *îmbogățirea miocardului cu potasiu joacă un rol important pentru protecția sa.* În acest sens, este demonstrată ieșirea, în timpul efortului, a potasiului din mușchii scheletici și trecerea lui în curentul sanguin, favorizînd creșterea concentrației acestui ion protector în miocardul persoanelor antrenate. Este vorba de fenomene care ar putea să explice frecvența relativ redusă a accidentelor coronariene acute la persoanele antrenate, chiar atunci cînd coronarele lor au fost invadate de procesul aterosclerotic, în contrast cu frecvența mare a acestor accidente și a mortalității precoce pe care le produc la persoanele sedentare.

3. **Mărirea extracției de oxigen în musculatura scheletică** (creșterea coeficientului de utilizare a oxigenului) după o perioadă de antrenament fizic este urmată, în efort, de solicitarea mai redusă a cordului, respectiv de cruțarea lui.

Mărirea indicelui de utilizare a oxigenului în mușchiul antrenat se realizează prin creșterea numărului de capilare, numărului de mitocondrii și a capacității enzimelor oxidative (Gollnick și colab., 1972 ; Höppeler și colab., 1973).

4. **Dezvoltarea circulației colaterale.** Cordul uman dispune de numeroase anastomoze interarteriale, care nu funcționează în mod normal, dar care se pot deschide la necesitate sau după stimulare. Tehnicile moderne de investigație evidențiază prezența circulației colaterale la 70% din bolnavii la care există o stenozare de peste 75% a unui trunchi coronarian. Atunci cînd coronarele sînt indemne sau gradul lor de stenozare este mic, nu se evidențiază circulație colaterală.

Circulația colaterală reprezintă unul dintre fenomenele adaptative, la instalarea cărora factorul timp este hotărîtor. Ea se dezvoltă numai atunci cînd procesul de stenozare a coronarelor este lent (Eckstein, 1971 ; Fuster și colab., 1979).

La cîine, de exemplu, după ocluzia coronariană experimentală, arteriolele colaterale se dezvoltă treptat, în mai multe etape : în primul stadiu, vasele arată ca niște venule, cu peretele extrem de subțire ; evoluția lor ulterioară este diferită, în funcție de localizare ; colateralele situate

subendocardic rămîn în stadiul inițial, ca și majoritatea vaselor intramurale; cele subepicardice se dezvoltă în continuare.

La om, frecvența mare a colateralelor subendocardice și intramurale a permis concluzia că anastomozele colaterale se prezintă în genul unor arteriole dilatate, cărora le lipsește structura tipic arterială a peretelui. Este un punct de vedere nevalabil pentru colateralele din zona subepicardică: experiențele pe cîini au dovedit că acestea își continuă dezvoltarea pînă la stadiul unei mici artere cu perete normal (Schaper, 1974). Cordul uman dispune de numeroase anastomoze interarteriale, care se pot deschide la necesitate sau după stimulare.

Dezvoltarea circulației colaterale este favorizată de următorii factori:

— Factorul fizic hotărîtor pentru deschiderea colateralelor preexistente este *gradientul de presiune* dintre extremitățile colateralelor (Schaper, 1974).

— Factorul biochimic principal, care condiționează dezvoltarea colateralelor, este *hipoxia locală*, rezultată din decalajul dintre aportul de oxigen rămas în urma necesităților (anemie, hipertrofie miocardică etc.). În aceste condiții, hipoxia stimulează dezvoltarea colateralelor în absența stenozei coronariene; cînd aceasta apare, ia naștere și celălalt factor favorizant al circulației colaterale: gradientul de presiune.

Mecanismul intim al deschiderii colateralelor sub influența hipoxiei este numai parțial cunoscut, relevat prin date experimentale:

— o diferență între necesitatea și aportul de oxigen la nivelul miocardului produce dilatația vaselor coronare cu rezistență joasă;

— unele dintre aceste vase se pot dezvolta cînd starea de hipoxie persistă timp îndelungat;

— dezvoltarea colateralelor este cu atît mai rapidă, cu cît stenozele sînt mai proximale și pluritronculare;

— trinitrina dilată atît trunchiurile coronariene, cît și vasele colaterale preexistente, dar nu stimulează dezvoltarea lor.

Referitor la *rolul antrenamentului fizic* asupra dezvoltării circulației colaterale se cunosc o serie de date:

— după obstruarea experimentală a arterei circumflexe, deschiderea colateralelor este mult mai amplă la animalele care au făcut în prealabil antrenament fizic, decît la cele sedentare;

— animalele cu stenoză coronariană ușoară care, în prealabil, nu au fost supuse antrenamentului fizic, nu prezintă circulație colaterală dezvoltată;

— în urma antrenamentului fizic, se dezvoltă o circulație colaterală satisfăcătoare, chiar și atunci cînd stenoza coronariană este ușoară, adică nu atinge proporția de 75% din lumen (Eckstein, 1971) (este un factor foarte important pentru profilaxia infarctului și a recidivei de infarct);

— cineangiografia indică creșterea vascularizației coronariene la bolnavii cu infarct miocardic care fac antrenament fizic (Kattus și colab., 1963; Hellerstein, 1973).

Trebuie menționate și studiile care nu ajung la aceleași concluzii optimiste; tehnici experimentale similare cu cele amintite nu indică intensificarea circulației colaterale la cîini după șase săptămîni de antrenament fizic intens (Burt și Jackson, 1964). Existența rezultatelor con-

Scanned with OKEN Scanner

tradictorii permite să se considere că situaţia poate fi diferită de la un bolnav la altul şi că, cel puţin la unii dintre bolnavi, antrenamentul fizic stimulează circulaţia colaterală.

De aici, o concluzie fundamentală : *dozarea efortului fizic şi individualizarea lui*. Numai în aceste condiţii se poate afirma că :

— efortul fizic, mărind necesitatea de oxigen, creşte hipoxia locală în teritoriile tributare coronarelor stenozate ;

— în cadrul antrenamentului fizic, mărirea hipoxiei miocardice locale poate fi utilizată ca stimul al dezvoltării circulaţiei colaterale, dar trebuie dozată, pentru a proteja bolnavul de eventuale riscuri ;

— în timpul efortului fizic, creşte şi presiunea de perfuzie în coronare, fenomen care se însoţeşte de creşterea gradientului de presiune de o parte şi alta a zonei stenozate ;

— mărirea dozată a hipoxiei, a presiunii de perfuzie şi a gradientului de presiune produsă de antrenamentul fizic, face ca acesta din urmă să contribuie la intensificarea procesului de dezvoltare a colateralelor.

Rolul funcţional al circulaţiei colaterale ar trebui să fie asigurarea necesităţilor de oxigen în zona ischemiată. Se consideră însă că debitul pe care circulaţia colaterală îl poate asigura nu depăşeşte 15 — 20 ml/minut (Guermonperez şi Blanchard, 1980). Practic, se observă că :

— presiunea telediastolică în ventriculul stîng este semnificativ mai scăzută la bolnavii cu sechele de infarct miocardic şi circulaţie colaterală, faţă de cei care nu au circulaţie colaterală (Williams şi colab., 1976) ;

— circulaţia colaterală influenţează favorabil funcţia ventriculară ;

— după ocluzia coronariană, contractilitatea regională a ventriculului stîng este dependentă de prezenţa circulaţiei colaterale ;

— la unii bolnavi, apariţia de zone normal perfuzate, tributare unor artere sever stenozate se poate datora circulaţiei colaterale.

În stress, examinările cu ^{201}thaliu arată că :

— în ariile vaselor obstruate sau sever stenozate, care nu au circulaţie colaterală, apar anomalii de perfuzie ;

— la o treime din zonele tributare unor artere obstruate sau sever stenozate, în care se poate vizualiza angiografic circulaţia colaterală, nu apar anomalii de perfuzie.

Se poate conchide că :

— circulaţia colaterală poate oferi o protecţie contra ischemiei indusă de stress (Rigo şi colab., 1979) ;

— circulaţia colaterală dezvoltată reprezintă un factor de protecţie împotriva apariţiei infarctului, contribuie la restrîngerea întinderii infarctului apărut şi la evoluţia lui mai benignă ;

— după ligaturarea coronarelor la cîini, un flux colateral de peste 14 ml/minut/100 g ţesut are un efect protector asupra întinderii infarctului care se instalează ulterior ;

— fluxul colateral dă posibilitatea refacerii miocardului ischemiat, dacă se administrează beta-blocante la 45 minute după ocluzie (Schaper şi colab., 1978) ;

— în experienţele făcute pe cîini şi pisici, s-a dovedit că antrenamentul fizic stimulează dezvoltarea circulaţiei colaterale şi în musculatura scheletică, după obstrucţia arterială ; faptul este important pentru recuperarea arteriticilor (Saune şi Silvertsson, 1968).

Scanned with OKEN Scanner

Nu există un consens unanim în privința rolului favorabil al circulației colaterale. În ciuda acestui fapt însă, avînd în vedere că au fost constatate efecte favorabile ale ei asupra funcției ventriculare și efecte de limitare a dezvoltării infarctului, ca și scăderea frecvenței deceselor și a cazurilor de moarte subită, se poate conchide că stimularea dezvoltării circulației colaterale prin antrenament fizic merită atenție.

5. **Modificări ale coagulării.** Este posibil ca efectul protector al antrenamentului fizic împotriva aterosclerozei să se manifeste și prin modificările pe care le produce asupra procesului complex al coagulării sîngelui. Astfel, s-au găsit diferențe importante ale timpului de coagulare între diferite grupuri de populație : cele mai mici valori au fost semnalate la oamenii de afaceri, iar cele mai mari, la cei care, în profesia lor, fac eforturi fizice.

La omul sănătos, în mod normal, se formează cantități mici de fibrină, care sînt distruse de sistemul fibrinolitic. La bolnavii cu ateroscleroză, existînd o insuficiență a acestui sistem, excesul de fibrină poate fi încorporat în peretele vascular sub formă de trombusuri intramurale, contribuind la formarea plăcilor de aterom. De menționat că antrenamentul fizic activează fibrinoliza (Burt și colab., 1964).

6. **Modificări ale metabolismului lipidic.** O serie de studii epidemiologice au demonstrat :

— existența unui nivel scăzut, foarte rar crescut, al colesterolului în sînge, la populațiile cu un grad mare de activitate fizică, în comparație cu cel găsit la sedentari ;

— antrenamentul fizic are un rol reglator asupra metabolismului lipidelor, stimulînd catabolizarea lor atunci cînd sînt în cantități crescute (Orha și Moga, 1970).

7. **Modificări ale metabolismului glucidelor.** Diferența concentrației glucozei, acidului lactic, acidului piruvic, acizilor grași liberi și oxigenului la nivel arteriovenos arată că :

— în repaus, energia este furnizată în proporție de 94% din glucoză și 5% din acizi grași liberi ;

— în efortul de 100 W, participarea glucozei este de 74%, iar a acizilor grași de 26% ;

— în efortul de 200 W, glucozei în revin 73% din energia furnizată și acizilor grași, 27% ;

— la 15 minute după terminarea efortului, glucoza asigură 92% din energie și acizii grași, 8% (Keul și Doll, 1966).

Tulburări ale metabolismului glucidic se asociază adeseori cu ateroscleroza (prin proba hiperglicemiei provocate s-au găsit curbe de tip diabetic la 50—70 % din bolnavii cu hipertensiune arterială și ateroscleroză, Moga și colab., 1970).

Exercițiile fizice sînt un important factor profilactic împotriva diabetului, acționînd ca un economizator de insulină. La sedentari însă, transformarea în lipide a hidraților de carbon neconsumați în metabolismul energetic necesită un mare consum de insulină (Duncan, 1960).

Scanned with OKEN Scanner

B. Recuperarea bolnavilor de cardiopatie ischemică

1. **Funcția ventriculară a cordului ischemic.** În timpul crizelor de angor, la coronarieni crește presiunea telediastolică în ventriculul stîng; în repaus și între crizele dureroase, parte din acești bolnavi nu prezintă semne de insuficiență ventriculară; la unii, efortul executat între crizele dureroase se însoțește de un deficit de contractilitate ventriculară.

La coronarieni, deficitul de irigație a miocardului este regional segmentar; în zonele hipoperfuzate, angiografia, ventriculografia și scintigrafia au evidențiat că ischemia se însoțește cu deficite de contracție a peretelui ventricular.

Consecințele ischemiei asupra contractilității miocardului. Încă de la sfîrșitul secolului trecut s-a constatat scăderea presiunii sistolice și a volumului de ejecție, ca și creșterea presiunii ventriculare diastolice după ligatura ramurii intraventriculare anterioare.

Studii ale modificării hemodinamice condiționate de stenoza coronariană la om au apărut abia după introducerea cateterismului cardiac. Pe această cale, la coronarieni s-a constatat creșterea la efort a presiunii capilare pulmonare pînă la valori de 37 — 47 mmHg (normal = 12 mmHg).

La bolnavii care la angiografie prezintă scleroză coronariană, în condiții de repaus, caracterul regional al stenozei nu permite, deseori, evidențierea de modificări sensibile ale perfuziei; la aceiași bolnavi, efortul moderat evidențiază, de regulă, scăderea semnificativă a perfuziei și deficit de contracție ventriculară.

În ceea ce privește patogenia insuficienței ventriculare stîngi, trebuie diferențiată forma tranzitorie datorită ischemiei (care apare pe un miocard anatomic intact) de forma postinfarct (care se instalează în urma distrugerii definitive a unei zone musculare și înlocuirii ei cu țesut conjunctiv).

De reținut că, datorită irigării deficitare și tulburărilor metabolice consecutive coronarosclerozei, în miocard pot să apară micronecroze și cicatrice; volumul total al țesutului cicatriceal difuz poate fi mai mare decît cicatricea lăsată de un infarct mare, localizat; țesutul cicatriceal difuz poate condiționa scăderea contractilității cordului (Hochrein și Schleichers, 1959).

Cercetări ale funcției ventriculare stîngi arată că, atunci cînd apare angina indusă de efort se produce o creștere a presiunii telediastolice în ventriculul stîng, asociată cu scăderea travaliului ventriculului și a volumului sistolic. Aceste modificări apar, uneori, imediat după începerea efortului, chiar înainte de apariția anginei sau a subdenivelării segmentului ST (Parker, 1979). Ele semnifică diminuarea funcției contractile a ventriculului stîng (cordul normal reacționează la efort atît prin creșterea minimală a presiunii telediastolice în ventriculul stîng, cît și prin mărirea semnificativă a travaliului).

Foarte important de reținut în instituirea antrenamentului fizic la coronarieni este faptul că, la o bună parte din bolnavi, *există un deficit de contractilitate a miocardului*, iar la coronarienii cu funcția ventriculară stîngă alterată, frecvența tulburărilor de ritm declanșate de efort este cu mult mai mare decît la cei cu funcția ventriculară normală (Seradimigni și colab., 1973).

Scanned with OKEN Scanner

În consecință, pentru coronarienii care sînt supuși antrenamentului fizic trebuie să fie explorată nu numai toleranța electrocardiografică la efort, ci și funcția ventriculară stîngă (Obrașcu, 1986),

Deficitul de contracție ventriculară este rezultatul atît al *tulburărilor ischemice*, cît și al tulburării *cuplajului excitație — contracție*, pe care ischemia, respectiv hipoxia, le produc în fibra miocardică.

Pe plan *biochimic*, insuficiența cardiacă tranzitorie produsă de ischemie poate fi atribuită cel puțin la două cauze : carența de fosfați macroergici și acumularea ionilor de hidrogen.

În afară de aceste modificări biochimice, trebuie să existe însă și alte mecanisme care duc la deteriorarea rapidă a contractilității cordului ischemic, avînd în vedere că o scădere, chiar ușoară, a conținutului de ATP de 5 — 10%, care nu ar compromite în mod evident funcția sa de substrat energetic, este însoțită de scăderea contractilității.

Se consideră că scăderea ușoară a concentrației de ATP poate să producă modificări la nivelul proteinelor contractile în ceea ce privește funcționarea pompei de calciu a reticulului sarcoplasmatic, a pompei de sodiu a sarcolemei și a pompei de calciu mitocondrială.

Așadar, depleția severă de ATP, care privează miocardul de substratul energetic, duce, probabil, la perturbări pînă la distrugere a celulelor. Scăderea moderată a concentrației de ATP produce *perturbări la nivelul cuplajului excitație — contracție*, pe calea amintită, contribuind la deteriorarea rapidă a contractilității în cordul ischemic (Katz și colab., 1978).

Scăderea concentrației de ATP, încetinind transformarea energiei chimice în energie mecanică, duce la scăderea vitezei maxime de scurtare a sarcomerelor. La șoareci, de exemplu, s-a evidențiat o relație strînsă între momentul și nivelul scăderii de ATP și CP, și scăderea forței de contracție a miocardului.

Depleția de ATP poate să favorizeze și apariția contracturii ischemice (reducerea complianței ventriculului), care compromite și mai mult irigarea miocardului ischemic și funcția de pompă a cordului; reducerea complianței ventriculare contribuie și ea la creșterea presiunii telediastolice în ventriculul stîng (Hearse, 1977).

Ischemia se însoțește și de scăderea netă a pH-ului în sinusul coronar și în spațiul extracelular. Acumularea ionilor de hidrogen în cadrul ischemiei duce la înlocuirea ionilor de calciu din complexele de troponină — tropomiozină (afinitatea troponinei pentru ionii de hidrogen este mai mare) de la nivelul punților de contact dintre actină și miozină. Or, ionii de calciu sînt cei care, în timpul contracției, îndepărtînd complexul proteinic troponină — tropomiozină de la nivelul punților actină — miozină (complex care îndeplinește funcția de tampon protector între cele două proteine contractile), declanșează contracția musculară prin telescopajul (forța de translație) care ia naștere între filamentele de actină și cele de miozină. Se știe că procesul mecanic al contracției depinde de concentrația intracelulară de calciu atît în ceea ce privește forța maximă de contracție, cît și viteza de scurtare a sarcomerelor. Dacă, în lipsa calciului, complexele troponină — tropomiozină nu sînt îndepărtate de la locul lor, formarea punților de contact între actină și miozină nu este suficientă pentru a asigura o bună contractilitate musculară.

Scanned with OKEN Scanner

2. Efectele terapeutice ale exercițiilor fizice în cardiopatia ischemică. Indicarea antrenamentului fizic la coronarieni trebuie să aibă în vedere că boala este cronică, cu tendință evolutivă mai mult sau mai puțin lentă. Acest fapt impune reevaluarea periodică a modificărilor fiziopatologice ale bolnavului și ajustarea programului de exerciții fizice în funcție de dinamica lor. În această ordine de idei, amintim, pe de o parte, că leziunile coronariene se constituie în timp, de-a lungul anilor, și, pe de altă parte, că perioade îndelungate, ele nu se manifestă prin nici o simptomatologie; de obicei trec 20 — 30 de ani de la începutul constituirii leziunilor ateroscleroticе pînă la apariția manifestărilor clinice, ceea ce arată că leziunile coronariene au o evoluție lentă, cu tendință evidentă de agravare. În majoritatea cazurilor, coronarografia periodică arată la intervale de 2 — 4 ani agravări notabile. În ciuda acestui fapt, nu trebuie uitat că evoluția este variabilă de la un bolnav la altul; în aproximativ 30% din cazuri, leziunile nu progresează în intervalele dintre examinări (Letac și colab., 1980).

Paralel cu agravarea leziunilor vasculare, progresează și alterarea funcției ventriculare. După unii autori, evoluția leziunilor constatate la coronarografie este mai lentă la bolnavii nefumători și la cei care fac antrenament fizic relativ intens, decît la bolnavii fumători și sedentari (Silvester, citat de Letac și colab., 1980). Sînt constatări care, dacă sînt reale, reprezintă o indicație pentru instituirea antrenamentului fizic la coronarieni și renunțarea la fumat. Încurajatoare sînt și numeroasele cercetări care consemnează efectele benefice ale antrenamentului fizic asupra toleranței la efort a coronarienilor. Ceea ce rămîne încă de dovedit (mai convingător), prin urmărirea longitudinală a unui mare număr de bolnavi, este măsura în care antrenamentul fizic îmbunătățește evoluția clinică a bolii, micșorînd mortalitatea, riscul de infarct și reinfarct, riscul tulburărilor de ritm etc.

Unii cercetători trag concluzii ferme și în această privință. Astfel:

— dintr-un lot de 650 de pacienți cu infarct miocardic și angină pectorală, care au făcut antrenament fizic intens (cu frecvență cardiacă în timpul efortului de 150/min), urmăriți timp de 36 de luni, au decedat 1,95% pe an, în timp ce dintr-un lot martor, în același interval de timp, au decedat 5,1% pe an (Hellerstein, 1973);

— din 1 103 coronarieni (548 infarcte și 555 angină pectorală), care au făcut antrenament fizic timp de 5 ani, au decedat din motive cardiace 40 (3,6%); din lotul martor de 390 de bolnavi cu infarct, care nu au făcut antrenament, au decedat, în aceeași perioadă, 12%. Mortalitatea în decursul celor 5 ani de observație este considerabil mai mare la cei cu o capacitate de efort redusă. Trebuie subliniat că scăderea capacității de efort la coronarieni este condiționată, pe primul plan, de alterarea funcției ventriculare și de tulburările de ritm;

— după antrenamentul fizic al bolnavilor cu infarct miocardic sau cardiopatie ischemică cronică, au fost semnalate: scăderea debitului cardiac în efort, însoțită de creșterea diferenței arteriovenoase (utilizării oxigenului în musculatura scheletică), micșorarea lactacidemiei, diminuarea durerii anginoase, a modificărilor electrocardiografice de fază terminală și a tulburărilor de ritm, diminuarea travaliului ventriculului stîng și a consumului de oxigen al miocardului în efort standard (Hellerstein, 1973; Shephard și Kavangh, 1978; Gottheimer, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru obținerea de efecte pozitive ale antrenamentului asupra aparatului cardiovascular este necesară o anumită *„doză" de efort.* Ca o formulă foarte generală, se consideră că :

— este necesară o intensitate a efortului care, corespunzînd la 70% din intensitatea efortului maxim tolerat de bolnav la testare (Obraşcu, 1986), să realizeze solicitarea cordului pînă la o frecvență de minimum 130/minut la bolnavii de sub 50 de ani și de minimum 180/minut, minus vîrsta în ani (de exemplu, la 60 de ani : 180 — 60 = 120/minut, la cei de peste 50 de ani ;

— sînt necesare 3 — 4 ședințe de antrenament pe săptămînă, cu o durată de 20 — 45 minute, în cadrul cărora, efortul maxim stabilit pentru bolnav trebuie să fie menținut cel puțin 10 minute (Broustet și colab., 1980).

Înaintea indicării unui antrenament fizic este necesar un examen complex, clinic și funcțional, al fiecărui bolnav, pentru a aprecia : dacă poate fi supus unui astfel de antrenament sau dacă trebuie să fie pregătit, în prealabil, prin tratament medicamentos, pentru a fi adus în situația de a putea executa antrenamentul indicat ; unii dintre bolnavi trebuie să se mulțumească cu un program ușor de întreținere, pentru a evita efectele nocive ale unui sedentarism accentuat, ei neputînd fi admiși la programul de antrenament fizic.

Un număr mare de lucrări (efectuate îndeosebi de cercetători scandinavi și americani) recomandă, în cadrul antrenamentului fizic al bolnavilor cu sechele de infarct miocardic sau cardiopatie ischemică cronică, eforturi relativ intense, cu o frecvență cardiacă de 145 — 150/minut (Varnauskas și colab., 1966 ; Frick și Katila, 1968 ; Hellerstein, 1973). Numeroase alte cercetări recente demonstrează că la o parte din bolnavii cu sechele de infarct miocardic sau cardiopatie ischemică cronică există o scădere a rezervei cardiace, care nu se poate evidenția prin examinări curente. Aceleași cercetări demonstrează, de asemenea, că programele de antrenament executate de 3—4 ori pe săptămînă, timp de 20—30 minute, cu o frecvență cardiacă de 100/minut, duc la creșterea cu 15—30% a capacității maxime de efort și la reducerea cu 10—25% a frecvenței cardiace la efort standard (Broustet și colab., 1980).

În prezent, se consideră că nu sînt necesare și nici oportune eforturi cu o frecvență cardiacă maximă de peste 120—130/minut. La această concluzie trebuie adăugat și faptul că amploarea modificărilor efectelor de antrenament asupra aparatului cardiovascular depinde nu numai de intensitatea efortului executat, ci și de capacitatea de efort (starea de antrenament) inițială. În S.U.A., la sedentari, pentru obținerea efectelor antrenamentului sînt considerate suficiente eforturile cu o frecvență cardiacă de pînă la 130/minut. Explicația : în activitatea lor curentă, sedentarii fac rareori eforturi cu frecvență cardiacă de peste 100/minut (Shephard și Kavang, 1978). Probabil că și la noi situația sedentarilor este asemănătoare.

C. Recuperarea bolnavilor cu valvulopatii

1. Capacitatea de efort a cordului cu valvulopatii. Capacitatea funcțională a cordului cu valvulopatii este foarte diferită, în funcție de felul și localizarea valvulopatiei, de vechimea instalării ei și de o serie de factori

particulari pentru fiecare bolnav. Pentru constituirea programului de antrenament fizic la bolnavii cu valvulopatii este necesar ca mai întîi să se aprecieze gradul de limitare a capacității de efort a fiecărui bolnav.

Determinări spiroergometrice la valvulari arată că pacienții din grupa I, după clasificarea NYHA (New York Heart Association), au o capacitate aerobă maximă de peste 60% din valoarea normală, cei din grupa II, de 40—59%, cei din grupa III, de 18—39%, iar cei din grupa IV, 0—17% (Kellermann și colab., 1969).

Rulli și colab. (1969) găsesc la un grup de 37 valvulari (dintre care 9 din grupa I, 26 din grupa II și 2 din grupa III NYHA) o capacitate de efort de 50—120 W.

Gelberg și Stanley (1979) găsesc la valvulari din grupele III și IV, la eforturi mici, începînd cu 10—20 W, creșteri ale debitului cardiac între 80 și 770 ml pentru 100 ml de oxigen consumați. Valorile normale sînt de 600—900 ml pentru 100 ml de oxigen consumați, deci, la valvularii testați, capacitatea de efort a cordului variază de la o insuficiență gravă pînă la valori normale. La unii pacienți, se observă în efort creșterea ușoară a travaliului ventriculului stîng, iar la alții ea este absentă.

Antrenamentul fizic este util, în primul rînd, pentru bolnavii care fac parte din grupa I și, într-o anumită măsură, pentru cei din grupa II.

Printre bolnavii tineri cu insuficiență valvulară, mai ales aortică, încadrați în grupa I, după NYHA, există unii care au capacitate de efort normală și practică sporturi cu caracter de performanță. Adeseori, valvulopatia acestora este depistată cu ocazia examenelor medicosportive. În literatura de specialitate nu cunoaștem studii longitudinale care să fi urmărit evoluția unor astfel de bolnavi, care practică sportul. Avînd în vedere însă că valvulopatia se constituie, de obicei, ca sechelă a procesului complex de cardită reumatismală și că este greu de apreciat cum va evolua miocardul în cadrul suprasolicitării determinate de hemodinamica modificată prin valvulopatie, căreia i s-ar adăuga solicitarea caracteristică eforturilor sportive, este oportun să nu se recomande acestor bolnavi eforturi sportive. Explicația: în sportul de performanță și competiție au loc, adeseori, solicitări excesive în efort.

2. **Efectele antrenamentului fizic asupra cordului cu valvulopatii.** O serie de cercetări arată că asupra cordului cu valvulopatii se pot obține *efecte de antrenament limitate*. Experiențele s-au făcut pe un grup de 37 de bolnavi cu stenoză mitrală, stenoză și insuficiență mitrală, stenoză mitrală — insuficiență aortică, avînd o capacitate de efort inițială între 50 și 120 W. La 5 dintre cei cu o capacitate inițială la efort de 70—100 W, valoarea efortului maxim posibil de executat crește după antrenament cu 10 W; la ceilalți, cu o capacitate inițială de efort de 120 W, valoarea efortului maxim posibil crește cu peste 20 W. Capacitatea maximă aerobă nu crește semnificativ la nici un bolnav (Rulli și colab., 1969).

Indicele care, în afecțiunile valvulare, suferă modificări semnificative prin antrenament este *frecvența cardiacă*: valorile ei de repaus scad la toți bolnavii, în afară de cei cu capacitatea inițială de efort redusă (50 W); scăderea reprezintă o modificare foarte importantă și de dorit. Explicația: la valvulari, frecvența cardiacă crește în mod exagerat chiar și la eforturi de intensitate redusă. La bolnavii cu stenoză mitrală au fost semnalate

valori de 130/minut la efort de 25 W, iar la cei cu stenoză aortică, valori de 120/minut la efort de 25 W. Diminuarea frecvenţei cardiace după antrenament este expresia unei activităţi mai economice a cordului şi reprezintă o cruţare a lui.

Un alt efect important produs de antrenament este *diminuarea* amplorii segmentului ST la efort, la bolnavii care prezentau, înainte de antrenament, această modificare electrocardiografică.

Aşadar, efectele care se pot obţine după antrenament fizic asupra cordului cu valvulopatii constau în îmbunătăţirea economiei funcţionale a lui. Aceasta înseamnă că, după o perioadă de antrenament, se pot susţine eforturi ale aparatului locomotor cu o solicitare relativ mică a cordului.

D. Recuperarea bolnavilor de hipertensiune arterială

1. Adaptarea la efort a bolnavilor cu hipertensiune arterială esenţială. Hemodinamica bolnavilor cu hipertensiune arterială este diferită, în funcţie de stadiul de evoluţie a bolii :

— la tineri şi la adulţi, în primele stadii de evoluţie a hipertensiunii esenţiale se observă o circulaţie hiperkinetică, o contractilitate a miocardului crescută, un debit cardiac crescut. Se ştie că : valorile mari ale tensiunii arteriale rezultă la aceştia din creşterea debitului cardiac alături de o rezistenţă periferică totală, care nu scade în mod compensator;

— pe măsură ce boala evoluează, rezistenţa periferică creşte progresiv, iar debitul cardiac scade;

— în continuare, se adaugă modificări structurale treptate ale peretelui arteriolelor, care conduc la deteriorarea funcţiei unor organe : rinichi, cord, creier, adică duc la visceralizare.

La hipertensivi, faţă de normotensivi, valorile indicelui tensiune — timp sînt semnificativ crescute, ceea ce ilustrează un travaliu crescut al ventriculului stîng; travaliul crescut este folosit pentru învingerea rezistenţei din arborele arterial. La bolnavii cu hipertensiune severă, volumul sistolic în efort nu este mărit, dimpotrivă, la unii dintre ei, a fost găsit micşorat.

Frecvenţa cardiacă este foarte diferită de la un hipertensiv la altul :

— la tineri, în fazele iniţiale ale bolii, este adeseori crescută;

— în fazele avansate ale bolii, uneori, valorile normale ale frecvenţei cardiace se asociază cu valori scăzute ale volumului sistolic; consecinţa : un debit cardiac redus.

La hipertensivi, efortul fizic produce, de obicei, creşteri mari ale valorilor tensionale (tabelul 29.I).

Tabelul 29.I

Valorile tensionale la un grup de hipertensivi (după Franz şi Lehmann, 1978)

Parametri	Repaus	Efort 50 W	Efort 100 W
TA sistolică	163,8±12,8	191,1±19,4	220,4±21
TA diastolică	104,2± 5,3	111,4±10,3	122,1± 6,9
Frecvenţa cardiacă	75,1± 9,7	100,3±10,0	123,3±14,7

La eforturi relativ puţin intense, care produc creşteri moderate ale frecvenţei cardiace, valorile tensiunii arteriale sînt foarte mari.

2. **Particularităţi morfofuncţionale ale cordului la hipertensivi.** Evoluţia în timp a hipertensiunii arteriale duce la afectarea, într-o mare măsură, a cordului, prin hipertrofie ventriculară stîngă, coronarosclerozâ, insuficienţă cardiacă.

Hipertrofia concentrică a ventriculului stîng determinată echografic, se corelează cel mai strîns cu presiunea sistolică medie pe 24 de ore. Presiunea diastolică medie pe 24 de ore, ca şi presiunea sistolică şi cea diastolică, măsurate la un moment dat, se corelează şi ele cu masa ventriculului stîng, dar nu atît de strîns (Rowlands şi colab., 1982). Procesul de adaptare prin hipertrofie concentrică precoce a fost depistat echografic şi la copii cu valori tensionale la limita superioară a normalului, dar şi la adolescenţi cu hipertensiune arterială moderată.

Aşadar, ventriculul stîng răspunde la creşterea de presiune, chiar mică, prin mărirea masei sale musculare; la tineri, apariţia hipertrofiei ventriculului stîng este stimulată nu numai de creşterea presiunii arteriale, dar şi de hipersimpaticotonie.

Se constată că frecvenţa hipertrofiei ventriculare stîngi este foarte mare la hipertensivi numai atunci cînd ea este determinată echografic. Radiologic şi electrocardiografic, poate fi pusă în evidenţă într-un număr mult mai mic de cazuri.

Astfel, Cohen (1981), examinînd echografic 73 de hipertensivi, găseşte hipertrofie ventriculară stîngă la 51% dintre ei. Electrocardiografic însă, numai 19% dintre cei cu hipertrofia depistată echografic au un indice Sokolov patologic.

La unii dintre bolnavii cu hipertensiune esenţială, în afară de creşterea postsarcinii (prin presiunea arterială mărită), se adaugă şi alţi factori care favorizează hipertrofia ventriculului stîng:

— *Obezitatea* care, însoţită de creşterea volumului plasmatic, face ca, alături de creşterea postsarcinii, să crească şi presarcina. Aceasta duce (în baza legii lui Laplace) la creşterea tensiunii în peretele ventricular şi constituie un stimul în plus pentru hipertrofie.

— *Vîrsta.* La normotensivi s-a constatat o creştere cu 25% a grosimii peretelui posterior al ventriculului stîng în decada a şaptea de vîrstă faţă de decada a doua. Prezenţa hipertensiunii face ca hipertrofia de vîrstă a ventriculului stîng să se accentueze.

— *Eforturile fizice* izometrice (de exemplu, ridicarea de greutăţi) măresc postsarcina şi, adeseori, micşorează presarcina, prin fenomenul Valsalva, care li se asociază. Ele favorizează hipertrofia concentrică.

— *Eforturile de rezistenţă* (de exemplu, alergarea, ciclismul etc.) sînt însoţite de creşterea volumului sistolic, scăderea rezistenţei periferice şi creşterea întoarcerii venoase, cu mărire înseosebi a presarcinii. Ele duc (în primul rînd) la dilataţia moderată a ventriculului stîng, care, cu timpul se însoţeşte de îngroşarea peretelui. La sportivi sînt semnalate creşteri cu 10% ale volumului ventriculului stîng şi îngroşări cu 1—2 mm ale peretelui ventricular. La aceştia, dilataţia şi hipertrofia fiziologică sînt moderate şi utile; sporturile intense însă, la hipertensivi, adaugă un stimul în plus pentru dezvoltarea hipertrofiei patologice a cordului.

Scanned with OKEN Scanner

Pe cordul hipertrofiat patologic se semnalează o serie de anomalii biochimice, histologice, metabolice şi de contractilitate (Bary, 1983):

— scăderea activităţii ATP-azice a miozinei;

— diminuarea conţinutului de norepinefrină, a numărului de mitocondrii şi a activităţii enzimelor mitocondriale;

— reducerea densităţii capilarelor, însoţită de scăderea contractilităţii; scăderea contractilităţii nu apare în experienţele care au recurs la instalarea lentă a hipertrofiei (Sasayama şi colab., 1976).

De reţinut că:

— un număr relativ mic dintre bolnavii cu hipertensiune moderată prezintă un deficit al funcţiei contractile a ventriculului stîng;

— la hipertensivii care prezintă şi cardiopatie ischemică, deficitul de contractilitate ventriculară la efort este mai frecvent.

3. **Efectele antrenamentului fizic în hipertensiunea arterială.** În stadiul actual, în care etiopatologia hipertensiunii esenţiale nu este încă elucidată, terapeutica urmăreşte scăderea valorilor tensionale prin influenţarea unora dintre mecanismele de reglare a acestora, combaterea factorilor de risc, frînarea evoluţiei bolii şi prevenirea complicaţiilor. La acestea, se adaugă antrenamentul fizic, care îşi găseşte în cadrul arsenalului terapeutic, un loc ce merită atenţie.

La hipertensivii cu circulaţie hiperkinetică, antrenamentul fizic poate să ducă la scăderea valorilor tensionale prin micşorarea debitului cardiac, mai ales la efort. Prin îmbunătăţirea economiei de lucru a aparatului cardiovascular, antrenamentul duce la cruţarea travaliului cardiac. Acest fenomen, ca şi influenţarea favorabilă a antrenamentului fizic asupra obezităţii şi a metabolismului lipidic sînt factori care pot contribui la frînarea evoluţiei bolii şi a complicaţiilor ei.

În primele stadii de evoluţie, cînd hipertensiunea esenţială se manifestă ca reacţie hipertonică la efort şi la alte stressuri, sub formă oscilantă sau de hipertensiune modernă, necomplicată, este prezentă o preponderenţă simpatoadrenergică. Din punct de vedere hemodinamic, valorile crescute ale tensiunii arteriale sînt produse, în primul rînd, prin debitul cardiac crescut, care nu este însoţit de o scădere compensatorie a rezistenţei periferice. În această etapă, prin antrenament fizic se poate obţine temperarea activităţii simpatoadrenergice, care poate contribui la scăderea nivelului reninei plasmatice şi a valorilor tensionale, ca şi la frînarea evoluţiei bolii.

De altfel, la tineri, în primele stadii de evoluţie a bolii, s-a constatat creşterea catecolaminelor care, de obicei, lipseşte în fazele mai avansate. În plus, se semnalează faptul că scăderea valorilor tensionale, după administrarea de betablocante, este cu atît mai importantă cu cît pacientul este mai tînăr. Aceasta se explică, probabil, prin faptul că predominanţa simpatoadrenergică şi nivelul reninei plasmatice sînt mai ridicate la hipertensivii tineri. Se semnalează, de asemenea, scăderea mai exprimată a tensiunii arteriale, după administrarea de betablocante, la pacienţii cu frecvenţă cardiacă mai mare, la care predominanţa simpatică este mai evidentă (Bühler şi colab., 1975).

În condiţii de stress, la normotensivi se observă creşterea tonusului musculaturii scheletice, concomitent cu activitatea structurilor simpatice

Scanned with OKEN Scanner

din hipotalamus. În fazele inițiale ale hipertensiunii există chiar și în afara stărilor de stress, o reactivitate crescută a simpaticului, însoțită de creșterea tonusului musculaturii scheletice, asemănătoare cu cea întîlnită în stress (Eiff, 1981). Unii cercetători constată scăderea tensiunii arteriale atunci cînd bolnavul reușește să realizeze o relaxare musculară (atestată electromiografic), care se însoțește de scăderea tonusului simpatic (Patel, 1975; Carruthers, 1982). Aceasta ar constitui o posibilitate de a obține efecte hipotensoare prin exerciții de relaxare.

BIBLIOGRAFIE

BAJUSZ E., Cardiologia, 1964, **45** — 288.

BARCROFT H., *Circulation of the blood*, în : W.A., BAYLISS, (ed.), *Human Physiology*, J. A., Churchill, London, 1968.

BARRY M. M., Amer. J. Med., 1983, **67**, 19.

BERGMAN H., VARNAUSKAS E., ORHA, I., *Hämodynamik in Ruhe und während submaximaler Arbeit bei Patienten mit Koronarinsuffiziens vor und nach körperlichen Training.* 13 Sportärzte Lehrgang, Freudenstadt, 1969.

BROUSTET J. P., GUERU P., CHARRIER J. F., VALLOT F. *Réadaptation du sujet coronarien*, în : CACHERA J. P., BOURASSE, M. G. (eds), *La maladie coronarienne*, Flammarion, Paris, 1980.

BUGARD A., *La fatigue*, Masson, Paris, 1960.

BÜHLER F. R., BURKHART F., LÖTOLD B. E., KÜNG M., MARBET G., PFISTERER M., Amer. J. Cardiol., 1975, **36**, 653.

BURT J. J., RIERSON H. A., BLYTH C. S., J. Sport Med. Physical Fitness, 1964, **4**, 15.

BURT J. J., JACKSON R., J. Sport Med. Physical Fitness, 1964, **2**, 11.

CARRUTHERS M., *Existe-t-il un mode de répas caractéristique de l'Occident? Une réponse venue de l'Orient.* În KIELHOLZ P. (ed.), *Troubles psychosomatiques cardio-vasculaires*, H. Huger, Berna, Stuttgart, Viena, 1982.

COHEN A., HAGAN A, D., WALTKINS J. și colab., Amer. J. Cardiol., 1981, **47**, 335.

CROOKSEY J. D., REILLY P., BROWN S., BOMZE H., CRYER P., Amer. J. Cardiol., 1978, **4**, 42.

DILL D. B., SACKTOR B., J. Sport Med. Physical Fitness, 1962, **2**, 11.

DUNCAN C. G., *Bolile metabolismului*, Edit. Medicală, 1966.

EDWARDS H. T., Amer. J. Physiol., 1936, **116**, 367.

ECKSTEIN R. W., Circulation, 1971, **44**, 109.

EIFF A. M. Das Med. Prisma, 1981, **4**, 21.

FERGUSON R. J., BOURASSA M. G., COTÉ P., CHAITMAN B. B., L'Union méd. du Canada, 1979, **108**, 10.

FRANZ J. W., LOHMAN F. W., Dtsch. Med. Wschrft., 1978, **38**, 15.

FRICK M. H., KATILA M., Circulation, 1968, **57**, 21.

FUSTER V., FRYE H. L., KENNEDY M. A., Circulation, 1979, **59**, 1 137.

GELBERG H., STANLEY, G., Amer. J. Cardiol., 1979, **44**, 6.

GOLLNICK P. D., ARMSTRONG R. B., SAUBERT IV C. W., PIEHL K., SALTIN B., J. Appl. Physiol., 1972, **33**, 312.

GOTTHEIMER V., Amer. J. Cardiol., 1968, **22**, 32.

GUERMONPEREZ J. L., BLANCHARD D., *Aspects morphologiques des lésions coronnarienes.* În : CACHERA J. P., BOURASSE, M. G., (eds.), *La maladie coronarienne*, Flammarion, Paris, 1980.

HEARSE D. J., Amer. J. Cardiol., 1977, **39**, 986.

HELLERROWITZ H., *Herz und Blutkreislauf, beim Sport*, în ARNOLD, A., *Lehrbuch der Sportmedizin*, J. A. Barth, Leipzig.

HELLERSTEIN H., Schwiz. Med. Wschrft., 1973, **103**, *2*, 66.

HILL A. V., LONG, C. N., LUPTON, M., Proc. Royal Soc., 1924, **94**, 438.

HOCHREIN M., SCHLEICHER J., *Herz und Kreislauferkrankungen*, Hippokrates Werke. Darmstadt, 1959.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 30

Fiziopatologia oboselii

„Nimic nu educă mai eficient decît conştiinţa necesităţii *efortului*".

W. Loranc

Noţiunea de efort, în general, este greu de definit, după cum este greu de definit şi noţiunea de oboseală. Dacă ne-am referi numai la un singur tip de oboseală, de exemplu, la cea fizică, constatăm că nu trebuie confundate oboseala în efort static de cea musculară fără acumulare de acid lactic sau cauzată de epuizarea rezervelor în condiţii aerobe, de ritmul de epuizare a energiei etc.; constatarea ne duce la cel puţin două concluzii : delimitarea fiecărui tip de oboseală în parte şi găsirea unor metode de profilaxie, dacă nu specifice, cel puţin adecvate fiecărui tip de oboseală în parte.

I. OBOSEALA FIZICĂ

Oboseala fizică este definită ca reducerea capacităţii de a continua efortul într-un ritm stabil. Ea este determinată de o activitate musculară al cărei volum variază de la individ la individ, depinzînd de gradul de antrenament, şi dispare după o pauză de odihnă a cărei durată variază în funcţie de volumul, durata şi caracterul activităţii prestate de individul în cauză.

Oboseala îşi găseşte cauzele, în primul rînd, în procesele care furnizează organismului energia necesară activităţii fizice :

— reducerea rezervelor energetice din muşchi sau din întregul organism ;

— reducerea ritmului de aprovizionare a muşchilor cu energie chimică ;

— scăderea ritmului de furnizare a oxigenului transportat de sînge ;

— acumularea de metaboliţi în muşchi ori în altă zonă a organismului.

Oboseala fizică nu este, totuşi, explicată în întregime de aceste modificări primare. Modificările metabolice mai determină şi excitarea terminaţiilor nervilor senzoriali, provocînd apariţia senzaţiilor subiective caracteristice. Ambele modalităţi pot reprezenta sursa unui influx inhibitor al centrilor nervoşi, determinînd pe această cale o reducere a capacităţii de lucru a muşchilor activi.

1. OBOSEALA ÎN EFORTUL STATIC

Efortul static (munca statică) este determinat de angajarea unor grupe de muşchi în menţinerea unei greutăţi sau în exercitarea unei presiuni, timp în care nu se execută alte mişcări. Dacă acest efort este mare, angajînd mai mult de 50—60% din puterea maximă a muşchilor, fibrele musculare contractate determină o presiune intramusculară atît de puter-

nică încît sîngele nu mai poate pătrunde din artere în mușchi și activitatea acestora va fi limitată de resursele lor anaerobe și de nivelul concentrației produșilor metabolici finali.

Rezervele de energie ale mușchiului odihnit sînt foarte mari. Ele constau, în primul rînd, în sursa înalt energetică a fosfatului (ATP, fosfagen). Într-un efort static susținut, rezervele reprezentate de energia mare a fosfaților sînt repede consumate, dar în mod continuu resintetizate prin intermediul energiei provenite din descompunerea anaerobă a glicogenului. Glucoliza începe cu o latență de cîteva secunde, dar ulterior ea continuă cu o mare intensitate. Cantitatea disponibilă de glicogen ar putea fi suficientă pentru menținerea unei contracții statice maxime chiar un timp mai îndelungat, de exemplu cîteva minute. Dar, în realitate, o contracție maximă statică poate fi menținută doar 15—20 secunde sau chiar mai puțin.

Cauza probabilă este faptul că acidul lactic, care se formează prin glucoliza anaerobă, se acumulează în mușchi din cauza blocării fluxului sanguin. Prin acțiunea inhibitoare a produșilor finali și, probabil, prin modificarea pH-ului, acidul lactic oprește după scurt timp glucoliza, cu mult înainte ca substratul să fie complet consumat. Mușchiul nu mai este capabil să mențină contracția statică și se produce o intensă senzație de oboseală locală și chiar durere. Reducînd potențialul mobilizat, într-un efort static se reduce, de asemenea, presiunea intramusculară la un nivel care permite trecerea fluxului sanguin în mușchi. În acest mod, o parte din acidul lactic poate fi îndepărtată și o parte din energie poate fi eliberată aerobiotic prin intermediul oxigenului sanguin, astfel încît timpul de menținere al efortului static devine mai lung. Monod (1971) a arătat că efortul static care necesită numai aproximativ 15% din puterea maximală poate fi menținut mai mult de 15—20 minute. Este interesant de observat că oboseala musculară se instalează mai timpuriu în mușchii triceps brahial, care conțin mai multe fibre albe cu mai puține capilare și mai puțin fosfat energetic, dar cantități mai mari de enzime glucolitice, decît în mușchii care sînt mai bogați în fibre roșii, în capilare și enzime respiratorii. Mușchii spatelui, adesea utilizați pentru a îndeplini un efort static îndelungat, aparțin grupului de mușchi la care oboseala apare relativ tîrziu (Assmunsen, 1973).

2. OBOSEALA MUSCULARĂ FĂRĂ ACUMULARE DE ACID LACTIC

Oboseala poate surveni și fără acumulare de acid lactic prin epuizarea rezervelor de energie reprezentate de compușii fosfatici cu un înalt potențial energetic. După un efort dinamic foarte intens (cursă ciclistă sau alergare), oboseala se va instala repede, însoțită de o creștere demonstrabilă de acid lactic în mușchi și sînge. După un repaus potrivit, de aproximativ o oră, efortul poate fi repetat de mai multe ori, alternînd trei-cinci minute de exercițiu intens, cu pauze de odihnă. Este evident că volumul de muncă ce poate fi efectuat în fiecare exercițiu descrește cu repetarea sa. Concentrația de lactat și extralactat (vîrful concentrației minus concentrația de preexercițiu) descrește cu timpul și, în final, ultimele două exerciții sînt realizate fără vreo producție de extralactat și cu același nivel scăzut al concentrației produșilor de catabolism în sînge, ca și în repaus. Oboseala

în această situaţie nu poate fi pusă pe seama concentraţiei înalte a produşilor de catabolism, ci este, probabil, cauzată de epuizarea rezervelor de fosfaţi macroergici, care nu pot fi destul de repede resintetizaţi prin energia care provine din glucoză. Motivul pentru care scade eliberarea glucolitică a energiei este probabil acela că exerciţiile fizice intense au epuizat treptat rezervele de glicogen din mușchi. Cu cantităţi din ce în ce mai mici de substrat disponibil, descompunerea enzimatică a glicogenului se încetineşte, pînă ce în final devine atît de lentă încît resintetizarea ATP sau fosfagen (CrP) nu mai poate satisface necesităţile energetice.

Exerciţii foarte dure fără producere de extralactat pot fi efectuate dacă perioadele de exerciţiu sînt atît de scurte încît procesele glucolitice care refac rezervele de fosfaţi macroergici nu mai sînt necesare, deoarece oxigenul prezent în mușchi legat de mioglobină este suficient pentru o resinteză aerobiotică a ATP sau CrP. Această situaţie se întîlneşte în cazul unor exerciţii intermitente de intensitate mare întrerupte de pauze de odihnă. Există deci două modalităţi de a menţine capacitatea de efort : una se referă în special asupra duratei perioadelor active, care trebuie să fie mai scurtă de 20 secunde, pentru a se evita acumularea de acid lactic, cealaltă pune accentul pe durata pauzelor de odihnă, care trebuie să fie de cel puţin 20 secunde, cînd perioadele de exerciţiu sînt de 10 secunde. Aceste date subliniază importanţa unei repartizări raţionale a efortului şi pauzelor.

3. OBOSEALA CAUZATĂ DE EPUIZAREA REZERVELOR ÎN CONDIŢII AEROBE

Pînă în prezent a fost descrisă oboseala musculară care se produce atunci cînd mușchii lucrează atît de intens încît trebuie să utilizeze orice formă de energie disponibilă, aerobă sau anaerobă. Dar, chiar în condiţii mai moderate, cînd cerinţele de energie pot fi rezolvate numai prin eliberarea aerobă de energie, rezervele pot fi epuizate şi astfel apare oboseala şi epuizarea. S-a menţionat că rezervele cele mai largi de energie sînt glicogenul şi grăsimile. Pe cînd grăsimile sînt în mod normal disponibile în cantităţi mari, rezerva de glicogen este cantitativ limitată. Glicogenul este depozitat în ficat şi mușchi.

Glicogenul hepatic poate fi uşor convertit în glucoză, care trece în fluxul sanguin, ajungînd la mușchi şi la alte organe ce utilizează hidraţii de carbon drept sursă de energie. Mușchii în acţiune folosesc în primul rînd rezervele din ficat, care ating, de obicei, peste 100 g după o masă bogată în hidraţi de carbon, dar scad, pînă la dispariţie, după 24 de ore de înfometare. Astfel, după o perioadă nu prea lungă de exerciţiu, depozitele de glicogen din ficat pot fi consumate. Acest fapt nu influenţează în mod direct capacitatea mușchilor de a continua travaliul deoarece ei posedă propriile lor rezerve de glicogen şi pot înlocui glucoza cu acizi graşi liberi. Dar, consecutiv epuizării glicogenului din ficat, descreşte şi concentraţia de glucoză din sînge, instalîndu-se o stare de hipoglicemie care ameninţă sistemul nervos central (a cărui funcţie este dependentă de glucoza sanguină). În acest mod apare o pronunţată senzaţie de oboseală care poate ajunge pînă la pierderea cunoştinţei. Administrarea unei soluţii de glucoză în această situaţie poate amenda imediat simptomele de oboseală.

Scanned with OKEN Scanner

Rezervele de glicogen din mușchi, care sînt în totalitate mai mari decît cele din ficat, pot și ele să fie epuizate în cursul unor exerciții fizice intense. Ele se refac mult mai greu decît rezervele din ficat.

a. OBOSEALA FIZICĂ ȘI RITMUL DE FURNIZARE A ENERGIEI

Mușchii sînt dependenți nu numai de cantitatea rezervelor energetice, ci și de ritmurile de furnizare a acestora, precum și a oxigenului necesar desfășurării proceselor aerobe.

Substanțele energetice sînt transportate pe cale sanguină și capacitatea sistemului circular de a le transporta poate deveni un eventual factor limitativ. Acizii grași liberi se găsesc totdeauna în sînge în concentrații variabile și lipsa lor nu reprezintă o cauză directă de oboseală. Nivelul glucozei în sînge este reglat pe cale hormonală și poate deveni o cauză de oboseală cînd depozitele de glicogen hepatic sînt epuizate, așa cum s-a arătat. Aprovizionarea cu oxigen este limitată de conținutul său în sînge și de capacitatea funcțională a sistemului circulator. Primul dintre acești doi factori depinde de conținutul de hemoglobină din sînge, fiecare gram de Hb fiind capabil să transporte maximum 1,34 ml O_2. Orice factor care scade capacitatea de fixare a oxigenului reduce capacitatea de muncă și determină oboseala. Aceasta se întîmplă, de exemplu, cînd presiunea parțială a oxigenului în aerul inspirat este scăzută (la mari altitudini, expunere la toxice sau în mine adînci) (Ghigeanu, 1979). În condițiile unui aport de oxigen insuficient, resursele energetice ale mușchiului scad mult, cantitatea de energie eliberată prin glicoliza anaerobă reprezentînd doar o fracțiune de 8% din cantitatea de energie potențială a glucozei. Ca atare, orice factor fiziopatologic care va afecta aportul, transportul sau utilizarea tisulară ale oxigenului va afecta și capacitatea de travaliu muscular.

Oboseala poate fi cauzată și de alți factori, ca, de exemplu, stressul exercitat asupra așa-numitelor țesuturi pasive (oase, ligamente și alte țesuturi conjunctive). O tensiune severă și îndelungată asupra acestor țesuturi este capabilă să determine senzații de oboseală și durere datorită acțiunii exercitate asupra țesuturilor conjunctive cu efecte specifice asupra vaselor sanguine și receptorilor de durere. Astfel de reacții nu influențează direct eliberarea energiei, dar au un pronunțat efect asupra capacității de a continua munca prin acțiune asupra centrilor motori din sistemul nervos central, pe calea nervilor senzitivi.

II. OBOSEALA NEUROPSIHICĂ

Importanța medicală și socială a oboselii neuropsihice în contextul dezvoltării civilizației moderne impune o tratare mai largă, necesară lămuririi unor mecanisme implicate la nivelul limitelor dintre fiziologic și patologic. Conținutul acestui concept, trăit pe o scară din ce în ce mai mare, este foarte controversat, în funcție de modul în care autorii au înțeles să-l abordeze din punct de vedere teoretic, analitic și experimental.

Evoluția lumii industriale a „complicat" ambianța modernă și numeroși autori accentuează asupra relațiilor revelatoare dintre această am-

bianță și numeroase tulburări de adaptare desemnate sub numele generic de „oboseală nervoasă". Relația dintre oboseală și afecțiunile psihosomatice este, de asemenea, subliniată (Ferguson, 1966). Aceste date impun ideea că oboseala nu poate fi înțeleasă în afara unor variabile a căror natură este diferită (factori materiali, psihologici, sociali etc.), care acționează, în ansamblu, și necesită o modalitate de abordare integrativă, sistematică.

1. INDICATORII AI SOLICITĂRII

Înregistrarea telemetrică continuă a multipli parametri fiziologici ne poate informa direct asupra modalităților de răspuns ale organismului. Dintre aceștia menționăm :

a) *Electroencefalograma*. Ea permite stabilirea unor corelații între condiția de stimulare și particularitățile individuale ale răspunsului, în dependență de nivelul funcțional al subiectului.

Indicatorul EEG, deși are o incontestabilă valoare informativă, capătă o valoare mai mare cînd este integrat în ansamblul altor factori psihofiziologici. De exemplu, numai după tabloul EEG nu se poate diferența o stare de stress psihic de atenția concentrată. În primul caz, hiperactivarea scade eficiența comportamentală, în timp ce în al doilea caz aceasta este crescută.

b) Există o strînsă legătură între indicatorii reglării centrale și cei ai reglării vegetative. Unul dintre indicatorii cei mai fideli ai reglării vegetative este *rezistența electrică a pielii palmare*. Ea este mai crescută în timpul somnului, mai scăzută în timpul stărilor de excitație (activitate psihică sau intelectuală intensă, emoții), fiind considerat unul din indicii cei mai sensibili ai nivelului de activare. Răspunsurile electrodermale își au originea la nivelul formațiunii reticulate. Aplicarea unui stimul senzorial sau emoțional produce, prin intermediul fibrelor simpatice colinergice care inervează glandele sudoripare, scăderea rezistenței electrice a pielii (Bloch, 1965).

Burch și Greiner (1958), bazați pe modificările electrodermogramei obținute prin privare de somn sau administrare de doze sedative de barbiturice, presupun că oboseala este o „decompensare relativă a mecanismului neurofiziologic al activării". Pe de altă parte, creșterea progresivă a rezistenței electrice palmare în timpul unor experiențe cu încărcare mintală (calcule aritmetice) a fost interpretată ca fenomen de „obișnuință", de „diminuare a tensiunii generale a organismului". Davies și Krkovic (1965), în cursul unei sarcini de vigilență de 90 minute, constată o creștere a rezistenței electrice a pielii și a activității alfa pe electrocardiogramă, concomitentă cu reducerea performanței pe care le pun pe seama somnolenței care apare datorită unei stimulări continue.

c) *Frecvența cardiacă* a devenit o metodă de elecție în aprecierea încărcării mintale. Ceea ce a prelevat în alegerea acestui indicator este atît posibilitatea înregistrării sale continue în timpul activității, cît și sensibilitatea sa.

Interacțiunea individului cu mediul se reflectă obiectiv în modificările frecvenței cardiace. Cu cît solicitarea impusă de sarcină crește, cu atît

creşte şi frecvenţa cardiacă. Efortul implicat de această interacţiune se reflectă şi în modificările calitative ale răspunsului cardiac; se evidenţiază suprimarea aritmiei sinusale ca efect al unui grad crescut de încărcare informaţională. Pe de altă parte, se constată un răspuns cardiac clar la factori de risc şi responsabilitate, ca şi modificări la primejdie fizică şi încărcare de vîrf.

Importanţa particulară a acestor rezultate constă în faptul că demonstrează sensibilitatea răspunsului cardiovascular la factorii emoţionali şi subiectivi, care constituie elemente esenţiale ale încărcării induse de sarcină. Dacă rolul componentei emotive şi a noutăţii informaţionale este evident în sensul creşterii frecvenţei cardiace, rolul încărcării mintale pure este mai puţin clar. Se pare că încetinirea frecvenţei cardiace este de scurtă durată, care apare atît înainte, cît şi în timpul unui eveniment-stimul ca un mecanism de facilitare a detecţiei stimulilor.

d) Un indicator util al unor modificări funcţionale centrale este *electromiograma*. Activitatea bioelectrică musculară poate fi interpretată, în această situaţie, ca o reflectare a nivelului activării cerebrale şi ca sursă a impulsurilor activatoare. Astfel, o stare de tensiune psihică, o emoţie puternică se traduc prin activare cerebrală şi vegetativă, cu creşterea tensiunii musculaturii scheletice şi modificări corespunzătoare ale electromiogramei. Pe de altă parte, tensiunea musculară, încordarea contribuie la menţinerea unui nivel mai ridicat de activare.

e) *Înregistrarea mişcărilor oculare* permite observaţii asupra atenţiei şi percepţiei vizuale şi aduce informaţii asupra reflexului de clipit (indicator la nivelul de activare).

f) *Frecvenţa critică de fuziune* a imaginilor luminoase şi *timpul de reacţie* senzorimotor sînt indicatori preţioşi în aprecierea modificărilor dinamice ale nivelului de activare. Aceşti indicatori nu pot fi însă înregistraţi telemetric, ci prin scoaterea muncitorului din activitatea productivă.

Folosirea unilaterală a unor indicatori ai proceselor de activare —dezactivare prezintă riscul limitării şi „sărăcirii" fenomenului de oboseală. Indicatorii obţinuţi trebuie interpretaţi în funcţie de intrările sistemului. Pentru nivelurile relativ ridicate ale unei activări de scurtă durată, modificările indicatorilor se fac în aceeaşi direcţie. Desincronizarea electroencefalogramei, creşterea tonusului muscular, intensificarea reacţiilor vegetative caracterizează, în linii generale, răspunsul activator la orice schimbare de condiţie, fie că este vorba de un răspuns perceptiv, o emoţie, un efort fizic sau o activitate mintală. Activarea, ca substrat al reacţiei de orientare, constituie debutul mobilizării energetice direcţionate ulterior de semnificaţia stimulului. Dacă stimularea are în continuare acelaşi caracter, survine un anumit grad de dezactivare. Înregistrarea electroencefalografică a potenţialelor evocate şi a indicatorilor vegetativi în cursul efectu-ării unei sarcini de vigilenţă perceptivă arată, pe măsura desfăşurării probei, o corelaţie evidentă între omisiunea semnalelor şi scăderea nivelului activării, evidenţiată prin reducerea frecvenţei medii a undelor EEG, reducerea amplitudinii şi creşterea latenţei potenţialelor evocate. Analiza temporospaţială a diverşilor parametri ai activării şi corelarea acestora cu performanţa ne pot furniza indicaţii asupra raportului homeostazic dintre încărcare şi solicitare.

În cursul unei solicitări de durată, răspunsurile organismului nu se comportă unidirecțional. În funcție de nivelul încărcării, de dinamica funcțională a diferitelor subsisteme, tendințele diverșilor parametri se subordonează necesităților urgente de reglare și nu se mai corelează pozitiv între ele. Integrarea și ierarhizarea diferitelor valori funcționale în modele de reactivitate ne permit evaluarea verigilor critice ale lanțului funcțional.

În termenii raportului dintre intrările și ieșirile sistemului, oboseala se traduce printr-o reducere în timp a eficienței acesteia. Eficiența optimă este dată de un raport echilibrat între intrările și ieșirile sistemului și corespunde unui nivel optim de activare. Teoretic, acest raport se situează în prima parte a unei activități organizate, după ce efectul reacției de orientare s-a atenuat.

Reducerea eficienței se exprimă în următoarele modalități:

a) performanța scade concomitent cu nivelul activării;
b) performanța scade, activarea rămînînd constantă;
c) performanța rămîne constantă, în timp ce activarea crește;
d) performanța scade concomitent cu creșterea activării.

Modalitățile prin care se manifestă reducerea eficienței nu se pot ierarhiza rigid, ele structurîndu-se în funcție de exigențele subiective și ale ambianței. Se poate, totuși, observa că punctele (a) și (b) reflectă fenomene de inhibiție activă, în timp ce punctele (c) și (d) reprezintă stări de încordare, punctul (d) reprezentînd o încordare limită. Acest tip de încordare poate fi observat în anumite condiții de activitate productivă. Tonusul funcțional scăzut la un anumit moment, care este rezultatul intervenției unor mecanisme de reglare, trebuie corectat în funcție de exigențele ambianței și pus în acord cu anumite necesități; supraactivarea reprezintă efortul necesitat de această corecție, care nu reușește însă să compenseze consecințele profunde ale oboselii. În investigații privind activitatea de codificare a corespondenței poștale se evidențiază mai multe stadii de oboseală, cel mai accentuat fiind considerat acela in care, spre sfîrșitul programului de muncă, frecvența cardiacă, ca și activitatea bioelectrică integrată a mușchilor cefii cresc concomitent cu creșterea numărului de erori și de omisiuni; la muncitoarele care lucrează în ritm impus (bandă rulantă) se observă un grad mai accentuat de oboseală decît la cele care lucrează în ritm liber (observația se bazează pe frecvența cardiacă semnificativ mai mare în timpul muncii și pe datele subiective de autoestimare, care reflectă senzații mai profunde de oboseală).

2. FACTORII DE INSTABILITATE AI SISTEMULUI (PATOLOGICI)

Esența optimizării raportului cu mediul constă în îndeplinirea programelor sistemului cu un coeficient de siguranță ridicat în condițiile unui consum minim de energie. În acest sens, mecanismele funcționale mobilizate în scopul protejării constantelor adaptative vor prevala în raport cu factorii care le deviază. Cu alte cuvinte, „protecția" trebuie să fie mai puternică decît factorii deviatori. Aceasta reprezintă o condiție a finalității, ca expresie a stabilității sistemelor dinamice cu autoreglare care se bazează pe reversibilitate.

Procesele normale de refacere și recuperare în perioadele de activitate trebuie să asigure în mod constant parametrii funcționali adecvați pentru

reluarea ciclului de activitate în termenii unei strategii optimale a organismului, bazată pe un model intern constituit din componente înnăscute şi dobîndite. Mecanismele de reglare trebuie să echilibreze perturbările întîmplătoare sau curente în aşa fel încît să nu fie aduse pînă la limitele stabilităţii lor. În funcţie de nivelul critic al situaţiilor din mediu există o gamă largă de mobilizare a mecanismelor de protecţie. Dacă condiţia stressantă din ambianţă este de durată, sistemul îşi modifică comportamentul în aşa fel încît să se poată manifesta în condiţiile nemodificate ale acestei influenţe. Această strategie nu se mai înscrie în cadrul unui coeficient crescut de siguranţă.

Bolile psihosomatice sînt maladii tipice din acest punct de vedere, ele fiind determinate de stări de tensiune psihică care acţionează asupra organismului ca excitanţi de durată. Organismul neizbutind să se deconecteze de stimulii perturbatori, intervin modificări funcţionale care nu se mai situează în domeniul unor parametri fiziologici avantajoşi. Situaţiile de acest tip necesită răspunsuri adaptative, care mobilizează reacţiile de apărare pentru a corecta şi a menţine un anumit nivel metabolic, hormonal şi mintal necesar. Aceste răspunsuri contribuie la realizarea unui anumit echilibru cu ambianţa în momentul respectiv, însă pot avea ulterior efecte nocive. Majoritatea tulburărilor cronice sînt consecinţa răspunsurilor care la un moment dat au fost utile. Efectul acestor condiţii asupra organismului se exercită prin modificări ale echilibrului intern, pe căi nervoase şi umorale care corespund stării de stress, consecinţă nespecifică a oricărei suprasolicitări impuse de agenţii stressori. Unul dintre cei mai valoroşi parametri pentru măsurarea acestei stări este excreţia de catecolamine.

Astfel de tulburări se întîlnesc, de exemplu, în situaţii în care refacerea între perioadele de activitate este împiedicată prin dezechilibrarea modelului natural activitate—repaus. Rezultatele obţinute prin investigarea „frecvenţei critice" de fuziune a imaginilor luminoase (indicator al activării centrale) în cursul unui ciclu de trei schimburi, care se efectuează prin rotaţie zilnică, sugerează dezactivarea treptată a nivelului funcţional al acestui indicator, concomitent cu creşterea senzaţiei de oboseală. Curba excreţiei metaboliţilor catecolaminici (acid vanilmandelic) la aceiaşi subiecţi prezintă o tendinţă opusă ciclului nictemeral normal, reprezentînd în acelaşi timp o „desincronizare" faţă de ceilalţi indicatori. Creşterea excreţiei catecolaminice în timpul schimbului de noapte poate fi considerată un rezultat al mobilizării mecanismelor de alarmă pentru a face faţă ritmului perturbat activitate — odihnă; munca, fără a fi dificilă, trebuie efectuată în condiţiile unei refaceri incomplete. Frecvenţa tulburărilor psihosomatice la acest grup de muncitoare este semnificativ mai crescut decît la un grup martor care lucrează numai în schimbul de dimineaţă.

Se poate observa că oboseala cronică apare ca o reacţie nevrotică indusă de dificultăţi de adaptare. Se ştie din experimentele clasice ale şcolii pavloviene că tulburarea raportului de forţă dintre stimul şi reacţie constituie unul din primele semne ale nevrozei. Raportul de tip U inversat dintre nivelul performanţei şi cel al activării corespunde, de fapt, raportului dintre intensitatea stimulului şi cea a răspunsului condiţionat descrisă de Pavlov ca „legea forţei excitantului". La un anumit nivel, intensitatea stimulului depăşeşte capacitatea de lucru a celulelor corticale şi valoarea răspunsului nu mai creşte, aşa cum era de aşteptat, ci rămîne la acelaşi

nivel sau chiar scade, efect paradoxal pus pe seama inhibiției supramaximale. Tulburarea cu caracter cronic a raportului de forță indică o îngustare a limitelor funcționale, o stare de „epuizare" a substratului nervos. Acest fapt reiese din observațiile efectuate în unele profesii moderne. S-au efectuat investigații comparative la operatoarele montaj-film pentru televiziune și la operatoarele care efectuează înregistrări pe bandă magnetică pentru emisiunile radio. Ambele activități prezentînd o importantă încărcare neurosenzorială, se deosebesc prin gradul de dificultate al complexității încărcărilor. Astfel, spre deosebire de operatoarele radio, activitatea operatoarelor montaj-film TV se caracterizează prin încărcări audiovizuale mult mai intense, presiunea timpului, exigențe intelectuale crescute, relații complexe de colaborare cu realizatorii. Frecvența plîngerilor de oboseală cronică este semnificativ mai mare la grupul TV. Înregistrarea periodică în timpul muncii a timpilor de reacție la stimuli condiționați sonori de intensitate diferită (60 și 80 dB) permite observații privind limitele funcționale ale sistemului nervos prin raportul dintre valorile absolute obținute prin înregistrarea timpilor de reacție la stimulii slabi și puternici. Acest raport confirmă îngustarea acestor limite la grupul stressat, în timpul activității.

Au fost descrise în ultimii ani un număr de afecțiuni în care influența stressantă a unor condiții de muncă specifice profesiilor moderne este clară : nevroza mecanografelor, nevroza telefonistelor, surmenajul mecanicilor de avion etc. Este vorba de activități în care, în condițiile unei supraîncărcări cu stimuli exteroreceptivi, sînt necesare coordonări și răspunsuri rapide și precise, creșterea atenției și a funcțiilor de vigilență. În același context se înscrie și „maladia directorului" (*maladie des cadres*), sindrom caracteristic prin care oboseala cronică intervine ca unul dintre factorii multicauzali ai maladiilor de uzură.

Bugard (1964) vorbește în general de o „pseudonevroză de situație" în care tulburările nu apar ca un conflict endogen, ci ca o stare de malfuncție fiziologică și mintală mediată de condițiile ambianței fizice și sociale. Nivelul frecvenței reale a acestor tulburări este foarte variabil, după mediul de muncă și contextul social general, iar semnele acestei stări sînt destul de dificil de descris în cadrul unei afecțiuni structurate. Aceste tulburări fără invaliditate aparentă sînt considerate ca precursori ai maladiilor psihosomatice. Ele se caracterizează prin :

a) oboseală anormală, nereversibilă prin repaus, apare vesperal, apoi pătrunde în nictemer și predomină dimineața ; este fizică, chiar dacă situația nu comportă efort muscular și psihic.

b) hipersomnia este caracteristică ; ea precede insomnia din stadiul de decompensare, care va precipita subiectul în nevroză ;

c) imposibilitate de deconectare, ca urmare a preocupării permanente asupra amănuntelor și evenimentelor trăite : intoxicarea somnului cu vise profesionale și coșmaruri ;

d) cefalee frontală, orbitală, occipitală ; migrene la femei ; dispar la începutul muncii, pentru a reveni după terminarea ei ;

e) dificultăți de concentrare, tulburări de memorie, scăderea randamentului ;

f) numeroase intoleranțe : la zgomot, digestive, în mediul familial etc. ;

g) cenestopatii care ţin fie de o hipertonie vagală, fie de o tensiune musculară de natură tonică emoţională ;

h) tulburări genitale : dismenoree la femei, astenie sexuală la bărbaţi, tulburări de libido la ambele sexe ;

i) numeroase şi diverse tulburări neurovegetative cu predominarea palpitaţiilor, a jenei precordiale şi a tulburărilor de tranzit ;

j) din punct de vedere hormonal, în pseudonevroză predomină hormonii catabolizanţi (catecolaminele, hormonul tiroidian, glucocorticoizii), în timp ce hormonii protidoanabolizanţi şi gonadici scad. Se mai notează o deviere hormonală către corticoizii de tip corticosteron sau un hipermineralocorticism (aldosteron) care are o origine emoţională.

Caracterul cronic al oboselii neuropsihice apare ca o consecinţă a evoluţiei culturale a civilizaţiei moderne. Orice activitate de prevenire în acest domeniu trebuie să ia în consideraţie faptul că evoluţia structurilor somatopsihice rămîne în urma evoluţiei structurilor mediului.

Acest raport nu trebuie privit însă în mod mecanic. Schimbarea condiţiilor de viaţă ale omului a fost determinată de rapida evoluţie culturală (tehnică, tehnologică, socială etc.). Capacitatea omului de a trece această experienţă de la o generaţie la alta a făcut posibilă schimbarea mediului. Posibilităţile conferite de evoluţia culturală au acţionat într-un anumit sens şi în cadrul adaptării ; se vorbeşte despre o adaptare culturală, care permite omului să contracareze efectele deficienţelor în adaptarea filogenetică. Examinarea riguroasă a adaptabilităţii umane arată că, capacitatea omului de a face faţă la o mare varietate de medii rezidă mai mult în capacitatea sa de a modifica aceste medii decît în plasticitate fiziologică.

În cadrul acestui tip de adaptare trebuie să înglobăm şi posibilităţile terapeutice medicamentoase. Acest tip de adaptare trebuie însă considerat o pseudoadaptare. Unul dintre exemplele cele mai tipice ale pseudoadaptării este cel produs de medicaţia psihotropă care acţionează numai asupra simptomelor şi nu asupra cauzelor. Pseudoadaptarea imită o adaptare adevărată, permiţînd populaţiilor să supravieţuiască şi să crească numeric în condiţii neschimbate, chiar dacă din punct de vedere fiziologic sau psihologic indivizii trec prin niveluri de adaptare filogenetică care le conferă mari dezavantaje în prezenţa unor solicitări mai intense din partea mediului. Pseudoadaptarea a permis ca formele insidioase, moderate şi cronice ale adaptării filogenetice deficitare legate de civilizaţie să persiste în rîndul populaţiilor umane. Abordarea medicală convenţională, care constă în studiul afecţiunii, stabilirea cauzelor care au provocat-o şi a modalităţii de vindecare constituie o orientare neadecvată pentru a face faţă acestei situaţii.

Se postulează actualmente un concept mai raţional al sănătăţii şi al bolii. Deoarece omul şi mediul sînt într-o strînsă dependenţă, sănătatea este un proces al interacţiunii om — mediu într-un context ecologic particular. Ea nu este definită numai prin absenţa bolii, ci în termenii unei capacităţi adaptative optime faţă de circumstanţele şi evenimentele mediului. Cînd adaptabilitatea are succes, fiinţa umană este considerată sănătoasă, cînd adaptabilitatea scade, ea este bolnavă. O sănătate bună este în esenţă un proces de continuă adaptare la un mediu în continuă schimbare. Boala şi incapacitatea se dezvoltă adesea din eforturile orga-

Scanned with OKEN Scanner

nismului de a face faţă condiţiilor variate şi schimbătoare ale mediului şi nu numai din efectele directe sau natura intrinsecă a condiţiilor adverse.

Fiecare organism răspunde la influenţele ambianţei în mod diferenţiat, în funcţie de echipamentul genetic, de modelele de răspuns învăţate (condiţionări), de constrîngerile sau presiunile din mediu de natură concretă sau simbolică (psihologică).

Mediul înconjurător adecvat este constelaţia parametrilor ecologici care corespunde necesităţilor şi cerinţelor omului. Studiile de ecologie umană pentru stabilirea acestor direcţii fundamentale se bazează pe investigaţii de tip epidemiologic, care îşi propun să permită, prin cercetări longitudinale şi transversale, evidenţierea influenţelor nocive şi benefice ale variatelor condiţii ale ambianţei şi găsirea mijloacelor de combatere şi prevenire. Problemele care încep să se dezbată în această direcţie sînt legate de căile prin care să se asigure sănătatea, prin realizarea unei ambianţe corespunzătoare naturii umane, şi informarea în privinţa naturii capacităţii umane de adaptare la mediu, astfel încît această adaptabilitate potenţială să poată fi inclusă într-o strategie adaptativă.

III. OBOSEALA AUDITIVĂ

Se înţelege prin oboseală auditivă creşterea temporară a pragului audibilităţii consecutiv expunerii la zgomot. Trebuie subliniat însă, că oboseala produsă de zgomot reprezintă un fenomen care se răsfrînge global asupra întregului organism. Există un consens unanim pe plan internaţional de a denumi oboseala auditivă modificarea temporară a pragului auditiv, fenomen care poartă denumirea de TTS (*Temporary Threshold Shift*) sau deplasarea temporară a pragului. Această modificare este măsurată audiometric la un interval de 2 minute de la expunerea la zgomot (TTS_2) pentru a fi diferenţiată de fenomenul de adaptare, care se caracterizează tot printr-o creştere a pragului auditiv, însă cu o revenire rapidă la valorile iniţiale (între cîteva secunde şi un minut).

Creşterea oboselii TTS_2 urmează o lege exponenţială în funcţie de nivelul intensităţii zgomotului; ea este foarte accentuată cînd zgomotul depăşeşte cu 70 — 90 dB pragul auditiv şi este proporţională cu durata expunerii. Frecvenţele cuprinse între 1 000 şi 5 000 Hz antrenează un maximum de oboseală. În cazul zgomotelor care au o largă bandă de frecvenţă, cum sînt zgomotele industriale, oboseala este maximă la 4 000 Hz.

Creşterea pragului acustic în oboseala auditivă este datorată unui mecanism reflex de contracţie a muşchilor urechii interne, ca răspuns la sunete intense. Acest mecanism este numit şi reflex stapedian, deoarece este vorba în special de contracţia muşchiului scăriţei (*stapedius*). Sub efectul acestei contracţii, rigiditatea lanţului timpanoosicular modifică impedanţa acustică a urechii în asemenea măsură încît urechea internă este parţial protejată. Eficacitatea reflexului este mult redusă în cazul expunerii la sunete intense, datorită faptului că timpul de latenţă al acestui reflex este mai mare de 5 ms (în cazul în care subiectul este „otologic" normal). Protecţia este maximală dacă intervalul dintre doi stimuli este de cel puţin 100 ms.

Unii autori au găsit TTS_2 negative (Hodge, 1971), adică o ameliorare a acuității auditive, după expunere la impulsuri. Această sensibilizare care apare la niveluri slabe de stimulare este atribuită modificărilor sinapselor dintre celulele ciliate și nervul cohlear. Ea apare cîteodată și la impulsuri puternice, cu toate că, în general, acestea produc TTS_2 pozitive. Acest efect poate persista mai multe minute după expunere. Se consideră că TTS_2 negativ nu trebuie ignorat, ci considerat ca un precursor al proceselor lezionale din cohlee.

Bilanțul cercetărilor efectuate arată că recuperarea auditivă necesită intervale de timp variabile, de la cîteva minute la mai multe zile, în funcție de intensitatea zgomotului și durata de expunere. Dacă TTS_2 este sub 50 dB, viteza de recuperare este exponențială și pragul normal revine după 16 ore. Pentru TTS_2 care depășesc 50 dB, recuperarea este mult mai lentă, iar peste 60 dB are nevoie de mai multe zile; timpul de recuperare este aproximativ egal cu pătratul timpului de expunere pentru nivelurile slabe de intensitate a zgomotului. Recuperarea depinde și de nivelul sonor al spațiului în care se efectuează (este necesar un nivel sub 80 dB); pentru a se realiza recuperarea este necesar ca pauzele în cursul muncii să se efectueze într-un mediu liniștit — „oaze de liniște" (Bugard, 1960).

Gaura auditivă la 4 000 Hz. Majoritatea fenomenelor vibratorii produc o pierdere a capacității auditive pentru banda de 4 000 Hz. Este cazul pentru oboseala auditivă de origine industrială, barotraumatisme, surdițățile prin explozie, traumatismele sonore și traumatismele craniene. În mod ciudat, surdițățile toxice provoacă, de asemenea, această „gaură auditivă" la 4 000 Hz, ceea ce arată fragilitatea aparatului auditiv pentru această frecvență, independent de natura stimulului. După Wisner (1972), energia acustică a zgomotului acut se concentrează asupra unei mici zone din membrana bazilară în așa mod încît împrăștierea energiei sub formă de căldură se face într-un mic număr de celule al căror risc de distrugere devine considerabil. Aceasta ar fi una din cauzele care explică leziunile în banda de frecvență cuprinsă între 3 000 și 6 000 Hz atunci cînd un muncitor este expus unui zgomot cu o bandă mai largă. Din punct de vedere anatomic, regiunea canalului cohlear, care corespunde frecvenței de 4 000 Hz, se găsește la cîțiva mm în fața ferestrei ovale. Variația brutală a impulsului acustic se transmite, în primul rînd, în această zonă a cohleei înainte de a se propaga în zonele care corespund sunetelor sub și peste 4 000 Hz.

Presbiacuzia, diminuarea acuității auditive datorită vîrstei, este determinată de tulburările trofice ale organului Corti care apar în ateroscleroza vaselor cohleare. Presbiacuzia ar evolua independent de expunerea la zgomot și nu ar interesa decît frecvențele înalte. Totuși, descoperirea în Africa a unor triburi în care bătrînii nu prezintă pierderi ale acuității auditive a făcut pe unii autori să gîndească că presbiacuzia ar fi datorită expunerii cronice la zgomotele civilizației tehnice. Efectele presbiacuziei se fac simțite la bărbați începînd de la 32 de ani și la femei de la 36 de ani.

Relații între oboseala auditivă și surditate. Un număr de autori consideră că oboseala auditivă și surditatea sînt fenomene independente, una avînd caracter fiziologic, cealaltă fiind un fenomen patologic. Totuși,

se ştie că un zgomot care nu provoacă TTS_2 nu duce decît rareori sau niciodată la surditate.

Glorig şi colab. (1961), citat de Curtis (1972), arată că TTS_2 şi PTS (*Permanent Threshold Shift* = deplasarea permanentă a pragului) progresează în mod paralel, însă după scări de durată diferită. Aceşti autori apreciază că TTS_2 după 8 ore de expunere la zgomot are aceeaşi valoare în dB la 1 000 Hz, ca şi PTS constatat după 10 ani de expunere la acelaşi zgomot. În ceea ce priveşte frecvenţa de 4 000 Hz, PTS după 10 ani ar corespunde TTS_2 obţinut după o expunere de 5 ore. Deşi această relaţie este încă discutată, se consideră că reprezintă o indicaţie utilă din punct de vedere preventiv.

Efectele nonauditive ale zgomotului. Zgomotul are şi un efect global, cu repercusiuni asupra sferei psihosomatice şi cu o pondere evidentă în patogenia aşa-numitelor maladii ale civilizaţiei moderne. Impactul zgomotului asupra psihicului poate fi înţeles în termenii teoriei informaţionale. După Burrows (1960), zgomotul este format din „stimuli auditivi" care nu furnizează relaţii informaţionale utile. Cu alte cuvinte, orice sunet care scade eficienţa reală a unui sistem (om— maşină, om — mediu, om — om), prin obstruarea fluxului informaţional, poate determina o încărcare a intrării în sistem, reducînd eficienţa acestuia. Această orientare ne permite să înţelegem efectul stressant al zgomotului. După McCormick (1964), chiar cea mai melodioasă muzică poate fi considerată zgomot dacă nu dorim să o auzim. În acelaşi timp, un zgomot puternic poate avea o semnificaţie utilă din punct de vedere informaţional (de exemplu, indicaţia unei bune funcţionări a maşinilor).

Natura sarcinii joacă şi ea un rol important, efectul nociv al zgomotului fiind cu atît mai mare cu cît activitatea necesită un efort intelectual mai important. Deşi se consemnează instalarea unui fenomen de obişnuinţă, în raport cu un zgomot „de fond", acesta poate să aibă în continuare o acţiune nocivă. La muncitorii expuşi pasiv zgomotului provenit din locuri de muncă învecinate se depistează un număr crescut de simptome (senzaţie de oboseală, cefalee, palpitaţii, tulburări de somn, iritabilitate, tulburări gastrointestinale, scăderea greutăţii corporale). De menţionat că, în această situaţie, intensitatea zgomotului era mai redusă decît într-un alt atelier în care noxa era cauzată de însuşi procesul de producţie şi unde investigaţiile au evidenţiat o frecvenţă mai scăzută de simptome. La grupe de operatori din secţii diferite expuşi la aceeaşi intensitate crescută de zgomot (100 dB) s-au constatat frecvenţe diferite de tulburări. Astfel, la operatorii cu activităţi de control şi supraveghere la tabloul de comandă, frecvenţa tulburărilor era mult mai mare decît la cei care prestau o muncă fizică. Explicaţia dată a fost că stimularea ergotropă produsă de zgomot poate fi echilibrată de efortul fizic în al doilea caz (aferentaţie senzorială compensată de aferentaţia motorie), în timp ce în activităţile de supraveghere şi control apare o situaţie conflictuală între aferentaţia senzorială şi subaferentaţia motorie.

Se apreciază astfel că răspunsul uman la zgomot trebuie înţeles nu numai în termenii unei relaţii matematice cu nivelul fizic al zgomotului, ci şi pe baza cunoaşterii valorii psihologice a acestuia. Se apreciază, în momentul de faţă, necesitatea evaluării zgomotului cu ajutorul unor scări de apreciere fizice şi psihice, în funcţie de condiţiile particulare ale expunerii.

Scanned with OKEN Scanner

IV. OBOSEALA VIZUALĂ

Deşi procesul vederii dirijează marea majoritate a activităţilor umane, ochiul ca atare nu este incriminat în oboseala neuropsihică, actul vizual conştient avînd sediul în creier. Ochiul are, în primul rînd, rolul unui receptor şi traductor de semnale.

Înţelegerea oboselii vizuale ca fenomen periferic sau ca oboseală de subsistem rezidă în modalitatea reglării vederii, care se bazează pe o serie de mecanisme reflexe. Caracterul confuz al imaginilor retiniene declanşează reflexul de acomodare care comandă muşchiului ciliar modificarea curburii feţelor lentilelor cristalinului pînă cînd imaginea devine clară. Cantitatea de lumină care pătrunde în ochi este reglată printr-un mecanism reflex care comandă fanta pupilară. Axele vizuale ale celor doi ochi trebuie să se îndrepte convergent asupra obiectului perceput. Funcţia de convergenţă este automată şi se efectuează prin comanda muşchilor care deplasează globii oculari. Oboseala provine, în primul rînd, dintr-o solicitare crescută a componentelor musculare care fac parte din aceste mecanisme.

Un subiect care lucrează în condiţii de iluminare proastă încearcă să faciliteze percepţia, aducînd ochiul mai aproape de obiect sau obiectul mai aproape de ochi. Aceasta solicită activităţile suplimentare ale musculaturii care corectează forţa de refracţie a lentilei oculare şi a muşchilor care realizează convergenţa. Suprasolicitarea acestor muşchi determină diplopie, congestie oculară, cefalee orbitală etc. Acest stadiu de încordare vizuală nu determină tulburări permanente.

Se consideră că în geneza oboselii vizuale intră şi mecanisme nervoase retiniene care intervin în adaptarea retinei la diferite condiţii de iluminat, dar acestea sînt puţin cunoscute pînă în prezent.

Muşchiul ciliar asigură acomodarea ochiului. La o distanţă de 5 m, la un individ normal, muşchiul ciliar este în repaus; cînd obiectul privit se apropie de ochi, el se contractă, punînd la punct imaginea. Distanţa de la care el nu se mai poate contracta şi imaginea devine neclară reprezintă punctul proxim de acomodare. Dacă ochiul lucrează prea aproape de acest punct oboseala apare foarte repede, deoarece el nu poate menţine mult timp o contracţie musculară maximă. Distanţa care reprezintă de două ori lungimea punctului proxim reprezintă distanţa optimală pentru vedere. Insuficienţa sau slăbirea acomodării este numită *astenopie acomodativă*. Puterea de acomodare slăbeşte cu vîrsta şi determină prezbiţia. Oboseala generală a organismului slăbeşte, de asemenea, funcţia muşchiului ciliar.

Anumite deficienţe predispun la oboseala ciliară şi la astenopie acomodativă.

În hipermetropie există o insuficientă convergenţă a ochiului. Muşchiul ciliar este continuu întins pentru a mări curbura feţelor cristalinului şi puterea sa de convergenţă. Individul tînăr şi copilul posedă, în general, o musculatură ciliară foarte puternică. Ei pot compensa hipermetropia, acuitatea vizuală rămînînd intactă; totuşi, sînt prezente cefaleea şi inapetenţa pentru scris şi citit. Paralizarea cu atropină a muşchiului ciliar, împiedicînd compensarea, face posibil diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

În anizometropie, imaginea unui ochi este clară, în timp ce cealaltă este confuză. În aceste condiţii se tulbură fiziunea celor două imagini. Consecinţa : este compromisă vederea binoculară. Cînd anizometropia este uşoară, subiectul luptă împotriva ei prin eforturi ciliare ; cînd deficienţele sînt mai serioase, subiectul nu mai face eforturi de adaptare şi aceste condiţii sînt depistate ca atare : cele mai uşoare eforturi determină oboseala oculară.

V. SUPRAANTRENAMENTUL

Oboseala acută este un fenomen fiziologic, care dispare la un timp relativ scurt după încetarea efortului şi nu lăsă urme negative dacă au fost asigurate condiţii de refacere : timp de repaus suficient înainte de reînceperea efortului, alimentaţie corespunzătoare etc.

Supraantrenamentul, care este un dezechilibru funcţional durabil ce se instalează în urma suprasolicitărilor repetate în procesul de antrenament, se însoţeşte de o serie de semne subiective şi obiective caracteristice şi duce la scăderea capacităţii de lucru a organismului şi a performanţelor sportive.

În afară de suprasolicitarea produsă de efortul fizic însuşi, există şi alţi factori care se asociază de obicei în declanşarea supraantrenamentului, ca, de exemplu : repaus (mai ales somn) insuficient, alimentaţie necorespunzătoare faţă de necesităţile programului de antrenament, asocierea unor cheltuieli importante de energie în afara procesului de antrenament (de exemplu, în munca profesională), tensiune emoţională intensă provocată de conflicte sociale îndelungate.

De cele mai multe ori, primele semne evidente ale instalării stării de supraantrenament aparţin sistemului nervos central şi se manifestă prin modificări de comportament : irascibilitate, indispoziţie generală, aprecieri eronate ale randamentului sau ale măsurilor luate pentru ameliorarea randamentului etc. Aceste fapte de observaţie indică rolul sistemului nervos în declanşarea dezechilibrului funcţional caracteristic supraantrenamentului. Se semnalează posibilitatea de a depista precoce dezechilibrul cortical în aceste cazuri prin analiza de pantă şi durată a undelor electroencefalografice, care pune în evidenţă disfuncţia sistemului reticular activator ascendent.

Altă serie de studii atrage atenţia asupra intricării neuroendocrine în dezechilibrul funcţional din supraantrenament. Astfel, au fost găsite asociate o inhibiţie electroencefalografică anterocorticală şi o eliminare crescută de 17-cetosteroizi şi 17-hidroxicorticoizi (prin exces de hormon corticotrop), precum şi un frecvent deficit al funcţiei tiroidiene. Datele lui Derevenco (1967) pledează pentru aceeaşi intricare neuroendocrină. În stările incipiente de supraantrenament el găseşte o activitate crescută a sistemului hipofizo-corticosuprarenal, cu eliminare crescută de corticotrofină şi de 17-cetosteroizi. Prokop (1958) găseşte în stări mai avansate de supraantrenament un grad de insuficienţă suprarenală.

În supraantrenament se observă o creştere a tonusului simpatic, atestată de creşterea metabolismului bazal şi a frecvenţei cardiace.

Valorile frecvenţei cardiace cresc faţă de cele prezentate anterior de către sportivul respectiv, atît în repaus, cît şi în efort. Se prelungeşte perioada de revenire după efort. Adaptarea cardiovasculară la efort se îndepărtează de modul economic caracteristic sportivilor bine antrenaţi. Pot să apară, de asemenea, o serie de modificări electrocardiografice.

Dezechilibrul neuroendocrin se repercutează şi asupra metabolismului, suferind, în primul rînd, procesele anabolice. Se produce o negativare a balanţei de azot, cu slăbire în greutate (în formele avansate).

Activitatea motoare suferă, în primul rînd, sub aspectul coordonării fine a actelor motrice. Aceasta face ca în sporturile în care această coordonare fină are o importanţă deosebită, cum sînt, de exemplu, probele alpine la schi, săriturile, jocurile sportive, să se observe încă de la început scăderea performanţelor sportive.

Prokop (1958) semnalează chiar la echipa de schi a Austriei participantă la olimpiada din 1948 că supraantrenamentul a compromis în aşa măsură coordonarea fină a actelor motrice, încît o mare parte dintre sportivi s-au accidentat în antrenamentele premergătoare competiţiei.

BIBLIOGRAFIE

ASSMUNSEN E., Work Environ. Health, 1973, **10**, 1.
ASTRAND P. O., J.A.M.A., 1968, **205**, 974.
BARCROFT H., *Circulation of the Blood*, în : WINTON A., BAYLISS C. (eds.), *Human Psysiology*, J. A. Churchill & Co., Londra, 1968.
BLOCH V., J. Physiol., 1965, **57**, suppl. XIII, 3.
BUGARD P., *La fatigue*, Masson et C^ie, Paris, 1960.
BUGARD P., *L'usure par l'existence*, Masson et C^ie, Paris, 1964.
BURCH N. R., GREINER T. H., J. Psychol., 1958, **45**, 3.
BURROWS A. A., Hum. Fact., 1960, **2**, 163.
CHAILLEY-BERT P., PLAS F., *Physiologie des activites physiques*, Balliere, Paris, 1962.
CLARK A. J., EGGLETON M. G., EGGLETON P., J. Physiol., 1932, **75**, 332.
DAVIES D. R., KRKOVIC A., Amer. J. Psychol., 1965, **78**, 304.
DEMETRESCU M., *Les applications de la methode electroencephalographique a l'eude des etats de surentraînement*, în : XII^e Congres International de Medecine Sportive, Moscova, 1958.
DEREVENCO P., Conf. Med. Cult. Fiz., Bucureşti, 1967.
DILL D. B., SACKTOR B., J. Sport Med. Phys. Fit., 1962, **2**, 78.
DUBOIS R., *Man Adapting*. Yale University Press, New Haven, 1965.
DUBOIS-POULSEN B., Gaz. med. France, 1973, **28**, 4 447.
EDWARDS H. T., Amer. J. Physiol., 1936, **116**, 367.
FERGUSON D., Brit. J. Industr. Med., 1973, **30**, 187.
FRIEDMAN G., NAVILE P., *Traité de sociologie du travail*, Armand Colin, Paris, 1964.
GHIGEANU V., *Sistemul factorilor umani ai accidentelor de muncă în industria petrolului*. Ed. Min. Minelor Petrolului şi Geologiei, Bucureşti, 1979.
HILL A. V., LONG C. N. H., LUPTON M., Proc. Roy. Soc. (B), 1924, **96**, 438.
HODGE D. C., *Proceedings of the 7th International Congres of Acoustics*, Budapesta, 1971, p. 529.
HOLLMAN W., *Korperliches Training als Praoention von Herz-Kreislaufheiten*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1965.
KNIPPING H. W., BOLT W., VALENTIN H., VENRATH H., *Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken*, Enke Verlag, Stuttgart, 1960.
LACEY J. I., în : APPLEY M. H., TRUMBULL R., *Psychological Stress*, Appleton Century Crofts, New York, 1967.
LEVI L., Rep. Lab. Clin. Stress Res., Karolinska Inst., Stockholm, 1970.

inv. 109234

Scanned with OKEN Scanner

LUNDSGAARD E., Bioch. Zschr., 1930, **217**, 162.
MALMO R. B., Psychol. Rev., 1959, **66**, 367.
MARGARIA R., GERRETELLI P., în : FALLS H. B. (ed.), *Exercise Physiology*, Academic Press, New York, 1968.
MARSAK V. N., An. Rom. Sov., S. Med., Gen., 1958, **6**, 28.
MARSHALL J. R., SHEPHERD T. J., *Cardiac Function in Health and Disease*, Saunder Publ. Co., Philadelphia, 1968.
MATSUI K., SAKAMOTO H., Ergonomics, 1971, **14**, 95.
McCORMICK B. J., *Human Factors Engineering*, McGraw Hill, New York, 1964.
McFARLAND R. A., Ergonomics, 1971, **14**, 1.
MELLEROWICZ H., în : ARNOLD A. (ed.), *Lehrbuch der Sportmedizin*, J. A. Barth, Leipzig, 1956.
MELLEROWICZ H., *Ergometrie*, Urban & Schwarzenberg, München, 1962.
MERY J., Trav. Hum., 1973, **36**, 221.
MONOD H., *Contribution a l'etude du travail statique*, These, Paris, 1956.
PROKOP L., în *XII^e Congres International de Medecine Sportive*, Moscova, 1958.
RASMUSSEN S. A., J. Sports Med. Phys. Fitn., 1972, 2, 92
REINDELL H., *Herz-Kreislauferkrankungen und Sport*, J. A. Barth, München, 1960.
ROHMERT W., Int. Rev. Ang. Physiol., 1960, **18**, 123.
ROHMERT W., LUCZAK H., Int. R. Ang. Physiol., 1973, **31**, 209.
ROSKAM H., REINDELL H., KEUL J., Sportarzt, 1962, **3**, 177.
SARGENT F., Amer. J. Publ. Health, 1972, **62**, 628.
SCHMIDTKE H., Com. Comm. Europeennes, Luxemburg, 1969.
STALLONES R. A., Chronique OMS, 1972, **26**, 347.
WARD W. D., FRICKE J. E., Amer. Speech Hear. Ass., Washington, 1969.
WISNER A., în : SCHERRER J., *Physiologie du travail*, Ergonomie, Masson et C^ie, Paris, 1972.
ZIMKIN N. V., VIRU A. A., în : *II^eme Congres Européen de Medecine Sportive*, Edit. Stadion, București, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: ECATERINA GHICA
Tehnoredactor: AUREL BUDNIC

Bun de tipar: 17.VIII.1987. Format: 16/17×100. Coli de tipar: 38,5. C.Z. pentru biblioteci mari: 616—092(021) = 59. C.Z. pentru biblioteci mici: 616—092

c. 47 I. P. Informația
str. Brezoianu nr. 23—25
București

Scanned with OKEN Scanner

„Medicina poate mai mult decît știe".

FR. BACON

„Tot ce se naște merită să piară".

GOETHE

„Știința este generatoare de adevăr chiar și atunci cînd greșește".

V. EȘANU

„A cerceta înseamnă a vedea ce văd toți, dar a gîndi cum nu a gîndit nimeni".

A. SZENT-GYÖRGYI

„Adevărul apare mai repede din greșeală ca din confuzie".

FR. BACON

„Natura trebuie considerată ca un tot pentru a fi înțeleasă în detaliu".

BUNGE

„Libertatea este recunoașterea necesității".

HEGEL

Scanned with OKEN Scanner

„Este greu de precizat într-o recenzie întreaga bogăție de probleme prezentate cu competență și pasiune științifică în tratatul nou apărut în librării.

... Noul tratat de fiziopatologie reprezintă un bun îndreptar pentru toți cei ce-și pregătesc examenele în cadrul concursurilor medicale. El reprezintă, în același timp, un tratat indispensabil atît întregului corp medical, indiferent de specialitate, cît și studenților în medicină.

... Prin conținutul său, precum și prin înalta calificare a expunerii, tratatul se constituie într-o carte de referință".

Petru IDRICEANU
„Tribuna României" din 15 februarie 1986

„Elaborarea unui tratat de fiziopatologie este opera, pe cît de dificilă, pe atît de importantă pentru educația medicală a specialiștilor, studenților și biologilor care se interesează de problemele fundamentale ale medicinii.

Profesorul M. Saragea, redactorul acestui monumental tratat, apărut la Editura Academiei R.S.R., într-o formă în acord cu noile evoluții ale fiziopatologiei, este întemeietorul catedrei și învățămîntului de fiziopatologie la Facultatea de Medicină din București.

Concepția de bază a tratatului a fost promovarea bazelor fiziologiei, biochimiei, biofizicii imunologice și genetice și, pe plan general, ale biologiei moleculare, ale patologiei.

... Fiziopatologia a fost în anumite perioade istorice văduvită de aportul geneticii și biociberneticii. Tratatul de față este impregnat de cuceririle acestor științe.

... Fără îndoială că la elaborarea unui astfel de tratat se pune problema de a defini și de a preciza ce este fiziopatologia contemporană ca știință care studiază mecanismele moleculare, electronice și protonice ale bolilor...

... Cu toate dificultățile impuse de selecționarea într-un vast material informațional, autorii au elaborat în această nouă ediție un remarcabil tratat care respectă tradiția și asimilează noutatea cu mecanismele vieții și bolii".

Prof. dr. doc. V. VASILESCU
„Contemporanul" din 16 martie 1986

Scanned with OKEN Scanner